(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年10月26日(26.10.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/204291 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 487/04 (2006.01)	*A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*A61P 25/22* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	*A61P 25/24* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 25/30* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*A61P 27/16* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	*C07D 209/52* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	*C07D 413/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/015863

(22) 国際出願日： 2023年4月21日(21.04.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-071112 2022年4月22日(22.04.2022) JP

(71) 出願人: 住友ファーマ株式会社(**SUMITOMO PHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町二丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 船越 雄太 (**FUNAKOSHI, Yuta**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 井手上 英司(**IDEUE, Eiji**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 坂本 渓太 (**SAKAMOTO, Keita**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 小宮 正文(**KOMIYA, Masafumi**); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 長濱 梨香(**NAGAHAMA, Riko**); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内 Osaka (JP).

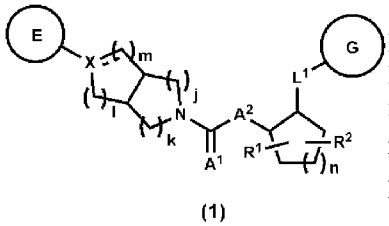
(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(**YAMAO, Norihito** et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) **Title:** BICYCLOAMINE CARBOXAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称： ビシクロアミンカルボキサミド誘導体



(1)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a compound represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof that has therapeutic and prophylactic effects on diseases in which orexin type 2 receptors participate, specifically, narcolepsy, idiopathic hypersomnia, hypersomnia, sleep apnea syndrome, etc. [In the formula: R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, etc.; R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom, etc.; R^5 represents optionally substituted C_{1-4} alkyl; -L^1-ring G represents -ring G, -CH_2-ring G, etc.; R^6s independently represent a hydrogen atom, etc.; n is an integer of 1 or 2; ring G represents an optionally substituted C_{6-10} aromatic carbocyclic group, etc.; A^1 represents an oxygen atom, etc.; A^2 represents an oxygen atom, etc.; j, k, l and m are independently an integer of 0, 1 or 2; a broken line represents a single or double bond; X represents -CR^7-, etc.; R^7 represents a hydrogen atom, etc.; and ring E is represented by formula (1a-1), (1a-2) or (1a-3).]

WO 2023/204291 A1

[続葉有]

MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本発明は、オレキシン２型受容体が関与する疾患、具体的にはナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患に対し治療及び予防効果を有する、式（１）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。［式中、R^1及びR^2は、各々独立して、水素原子等を表し；R^3及びR^4は、各々独立して、水素原子等を表し；R^5は、置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；－L^1－環Ｇは、－環Ｇ、－CH_2－環Ｇ等を表し；R^6は、各々独立して、水素原子等を表し；ｎは、１又は２の整数であり；環Ｇは、置換されていてもよいC_{6-10}芳香族炭素環基等を表し；A^1は、酸素原子等を表し；A^2は、酸素原子等を表し；ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；破線部分は、単結合又は二重結合を表し；Ｘは、－CR^7－等を表し；R^7は水素原子等を表し；環Ｅは、式（１ａ－１）、（１ａ－２）、又は（１ａ－３）を表す。］

明　細　書

発明の名称 ： ビシクロアミンカルボキサミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、縮環骨格を有する新規な化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、オレキシン受容体、特にオレキシン２型受容体が関与する疾患に対する治療薬又は予防薬に関する。具体的には、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患の治療薬又は予防薬に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、脳視床下部外側野及びその周辺領域に散在する特定の神経細胞において特異的に産生される神経ペプチドである。オレキシンは、主として脳内に存在するＧタンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドであり、オレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体には１型と２型の２種類のサブタイプが知られている（非特許文献１）。

[0003] オレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスにおいて生じるナルコレプシー様症状がオレキシンペプチドの脳室内投与で改善することが報告されており（非特許文献２）、またオレキシンの前駆タンパクであるプレプロオレキシンのノックアウト（ＫＯ）によりナルコレプシー様の症状が惹起されることも報告されており（非特許文献３）、さらにナルコレプシー患者の脳脊髄液中オレキシン濃度が顕著に低下していることが明らかとなっており(非特許文献４)、ナルコレプシーはオレキシンの欠乏により惹起されることが示唆された。

また、遺伝性のナルコレプシーのイヌにおいてオレキシン２型受容体の変異が報告されており（非特許文献５）、睡眠覚醒に対するオレキシン２型受容体の関与が示唆され、さらにオレキシン２型受容体のＫＯマウスにおいてもナルコレプシー様の症状が惹起されることが明らかとなっており（非特許文献６）、オレキシン２型受容体刺激の覚醒維持作用への関与が強く示唆さ

れている。このような背景からオレキシン２型受容体作動薬はナルコレプシーをはじめとした過眠症状を呈する疾患に対する有望な治療薬として期待されている。

[0004] 近年、オレキシン２型受容体作動作用を有する化合物が報告されている（特許文献１又は２）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２０１７／１３５３０６号

特許文献2：国際公開第２０２１／１０７０２３号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：セル、第９２巻、５７３－５８５頁、１９９８年（Ｃｅｌｌ，Ｖｏｌ．９２，５７３-５８５，１９９８）

非特許文献2：プロシーディングズ　オブ　ナショナル　アカデミー　オブ　サイエンス　オブ　ユナイデッド　ステイツ　オブ　アメリカ、第１０１巻、４６４９－４６５４頁、２００４年（Proc.Natl.Acad.Sci.USA,Vol.101,4649-4654,2004）

非特許文献3：セル、第９８巻、４３７－４５１頁、１９９９年（Cell,Vol.98,437-451,1999）

非特許文献4：ザ　ランセット、第３５５巻、３９－４０頁、２０００年（THE LANCET,Vol.355,39-40,2000）

非特許文献5：セル、第９８巻、３６５－３７６頁、１９９９年（Cell,Vol.98,365-376,1999）

非特許文献6：ニューロン、第３８巻、７１５－７３０頁、２００３年（Neuron,Vol.38,715-730,2003）

非特許文献7：ブレイン、第１３０巻、１５７７－１５８５頁、２００７年（Brain, Vol.130,1577-1585,2007）

非特許文献8：ニューロサイエンス　レターズ、第５６９巻、６８－７３頁、２０１４年（Neuroscience Letters,Vol.569,68-73,2014）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、オレキシン２型受容体が関与する疾患、具体的にはナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患に対する治療薬又は予防薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

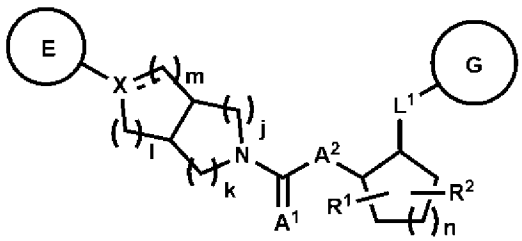
[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式（１）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある。）が、オレキシン２型受容体が関与する疾患、具体的にはナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患に対し治療及び予防効果を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0010] ［項１］

式（１）：

[化1]



(1)

［式中、

R^1及びR^2は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{3}Ｒ^4、カルボキシ基、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－Ｒ^5、置換されていてもよいC_{1-4}アルキル、又は置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシを表し、またR^1及びR^2は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、R^1及びR^2が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いにC_{1-6}アルキレンを介して結合して縮合環又は架橋環を形成してもよく；

R^3及びR^4は、各々独立して、水素原子又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

R^5は、置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

－L^1－環Ｇは、－環Ｇ、－CH_2－環Ｇ（該CH_2は１以上の同一又は異なるC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）、－NR^6－環Ｇ、－Ｃ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＯＣ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＳＯ－環Ｇ、－SO_2－環Ｇ、－Ｓ－環Ｇ、又は－Ｏ－環Ｇを表し；

R^6は、水素原子又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

ｎは、１又は２の整数であり；

環Ｇは、置換されていてもよいC_{6-10}芳香族炭素環基、置換されていてもよい５～１０員の芳香族複素環基、置換されていてもよいC_{3-6}飽和炭素環基、又は置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環基を表し；

A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A^2は、酸素原子又は－ＮＨ－を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

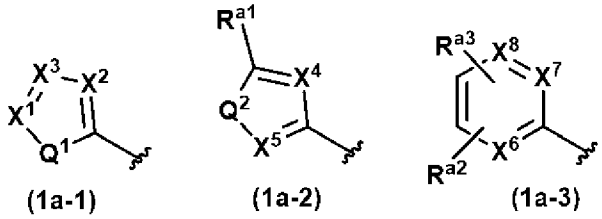
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

Ｘは、－CR^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

環Ｅは、下記式（１ａ－１）、（１ａ－２）、又は（１ａ－３）：

[化2]



(1a-1) (1a-2) (1a-3)

[式中、

X^1～X^8は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{a4}－を表し；

Q^1及びQ^2は、酸素原子又は－NR^{a5}－を表し；

R^{a1}～R^{a5}は、各々独立して（CR^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またR^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれもCR^{a4}の場合、２つのR^{a4}とそれらに結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す］

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0011] ［項２］

R^1～R^7における、「置換されていてもよいC_{1-4}アルキル」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルであり、「置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキルであり、

環ＧのC_{6-10}芳香族炭素環基、５～１０員の芳香族複素環基、C_{3-6}飽和炭素環基、及び４～１０員の飽和複素環基における置換可能な置換基が、各

々独立して、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、及びC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される１以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の２つがC_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、項１の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0012] ［項３］

R^1～R^7における「置換されていてもよいC_{1-4}アルキル」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシであり、「置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子であり、

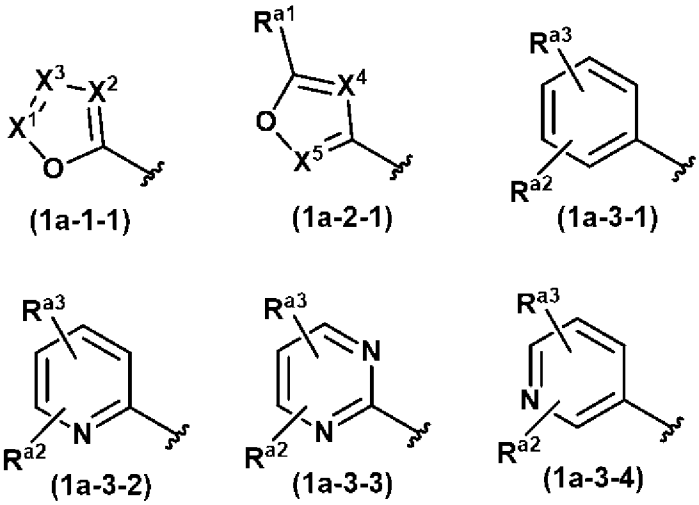
環ＧのC_{6-10}芳香族炭素環基、５～１０員の芳香族複素環基、C_{3-6}飽和炭素環基、及び４～１０員の飽和複素環基における置換可能な置換基が、各々独立して、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一

又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、及びC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）からなる群から選択される１以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の２つがC_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、項１又は項２のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] ［項４］

環Ｅが、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

[化3]



［式中、

X^1～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{a4}－を表し；

R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（CR^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキ

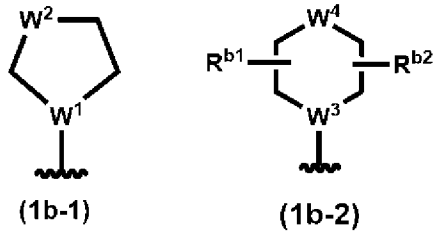
シ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、R^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す、項１～項３のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] ［項５］

環Ｇが、下記式（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

[化4]



(1b-1) (1b-2)

［式中、

W^1及びW^3は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{b3}－を表し；

W^2及びW^4は、各々独立して、－NR^{b4}－、酸素原子、又は－$CR^{b5}R^{b6}$－を表し；

R^{b1}～R^{b6}は、各々独立して、水素原子、－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}、C_{1-6}アル

キル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子またはC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、またR^{b1}及びR^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、R^{b1}及びR^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく；

R^{b7}及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基で置換されていてもよい）、５～１０員の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、

ここで、R^{b1}～R^{b6}が－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}である場合、R^{b7}及びR^{b8}は一

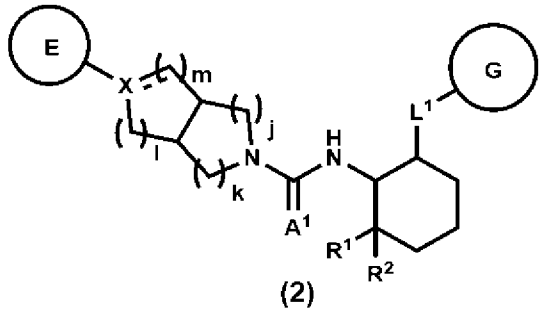
緒になって、それらが結合する窒素原子と共に３～７員の含窒素飽和複素環を形成してもよい］

を表す、項１～項４のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] ［項６］

式（２）：

[化5]



(2)

［式中、

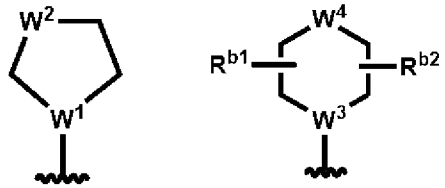
R^1及びR^2は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキル置換されていてもよい）を表し；

$-L^1-$環Ｇは、－環Ｇ、$-CH_2-$環Ｇ（該CH_2は１以上の同一又は異なるC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）、$-NR^6-$環Ｇ、－Ｃ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＯＣ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＳＯ－環Ｇ、$-SO_2-$環Ｇ、－Ｓ－環Ｇ、又は－Ｏ－環Ｇを表し；

R^6は、各々独立して、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

[化6]



(1b-1) (1b-2)

[式中、

W^1及びW^3は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{b3}－を表し；

W^2及びW^4は、各々独立して、－ＮＲ^{b4}－、酸素原子、又は－ＣＲ^{b5}Ｒ^{b6}－を表し；

Ｒ^{b1}～Ｒ^{b6}は、各々独立して、水素原子、－Ｎ（Ｒ^{b7}）Ｒ^{b8}、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子またはC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、またＲ^{b1}及びＲ^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、Ｒ^{b1}及びＲ^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく；

Ｒ^{b7}及びＲ^{b8}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキル

は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基で置換されていてもよい）、５～１０員の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、

ここで、R^{b1}～R^{b6}が－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}である場合、R^{b7}及びR^{b8}は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に３～７員の含窒素飽和複素環を形成してもよい］

を表し；

A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

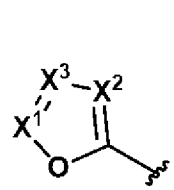
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

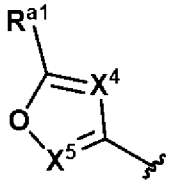
Ｘは、－ＣＲ^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

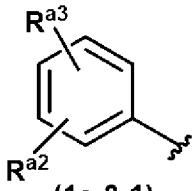
R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

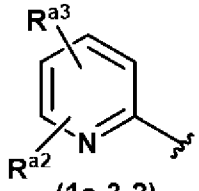
環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

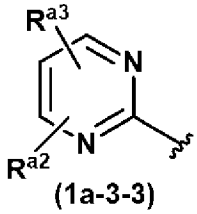
[化7]

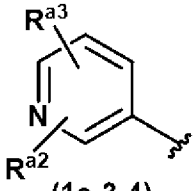

(1a-1-1)


(1a-2-1)


(1a-3-1)


(1a-3-2)


(1a-3-3)


(1a-3-4)

[式中、

X^1～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

Ｒ^{a1}～Ｒ^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またＲ^{a2}及びＲ^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－ＣＲ^{a4}－の場合、２つのＲ^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい]

を表す、項１～項５のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

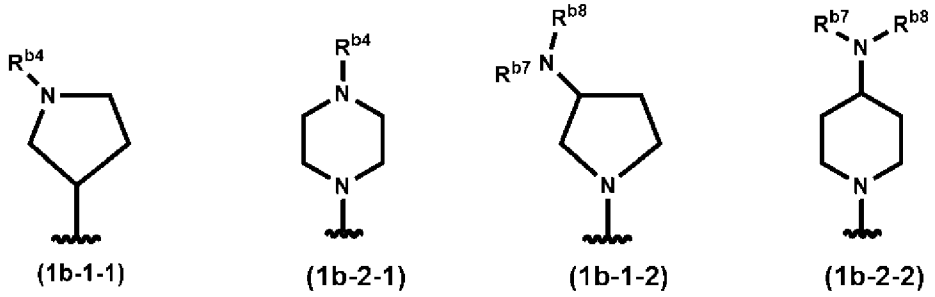
[0016] ［項７］

R^1及びR^2が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

L^1が、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇが、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

[化8]



(1b-1-1) (1b-2-1) (1b-1-2) (1b-2-2)

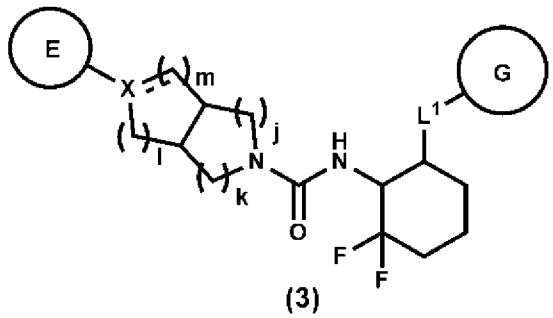
［式中、R^{b4}、R^{b7}、及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表す、項６に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] ［項８］

式（３）：

[化9]



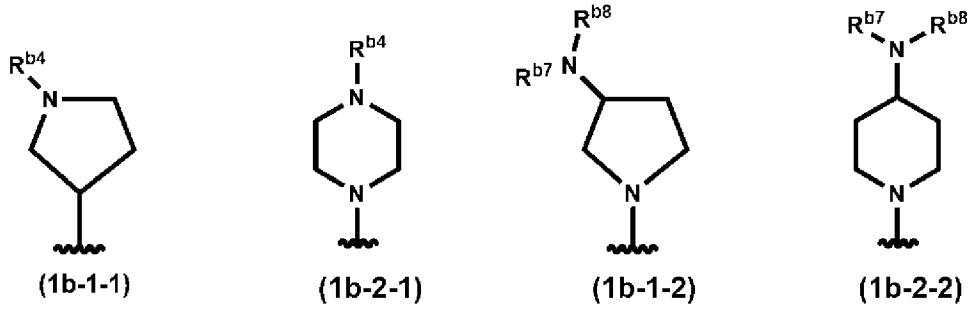
(3)

［式中、

L^1は、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

[化10]



(1b-1-1) (1b-2-1) (1b-1-2) (1b-2-2)

［式中、R^{b4}、R^{b7}、及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

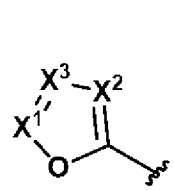
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

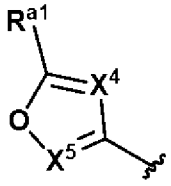
Ｘは、－ＣＲ^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

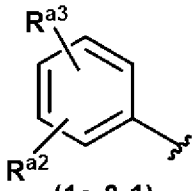
R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

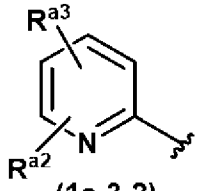
環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

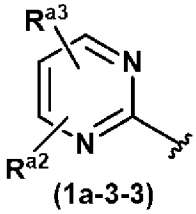
[化11]

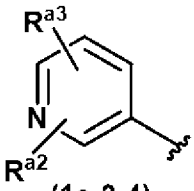

(1a-1-1)


(1a-2-1)


(1a-3-1)


(1a-3-2)


(1a-3-3)


(1a-3-4)

[式中、

X^1～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

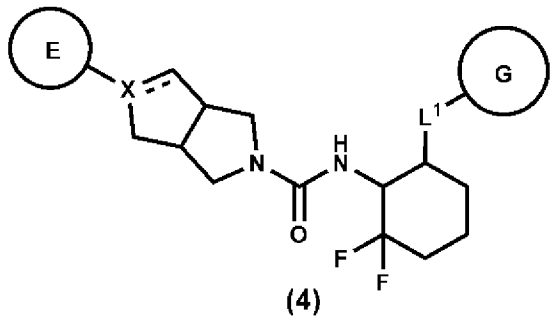
R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またR^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－ＣＲ^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい]

を表す、項１～項７のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] ［項９］

式（４）：

[化12]



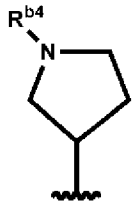
(4)

［式中、

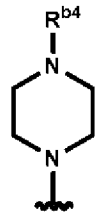
Ｌ[1]は、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

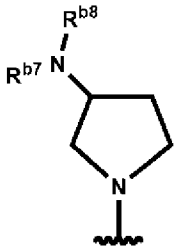
[化13]



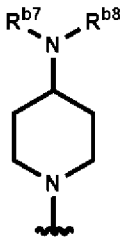
(1b-1-1)



(1b-2-1)



(1b-1-2)



(1b-2-2)

［式中、Ｒ[b4]、Ｒ[b7]、及びＲ[b8]は、各々独立して、水素原子又はＣ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表し；

破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

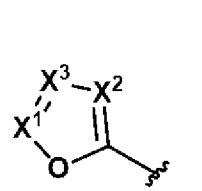
Ｘは、－ＣＲ[7]－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

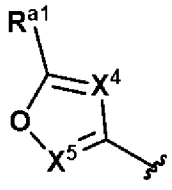
Ｒ[7]は、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一

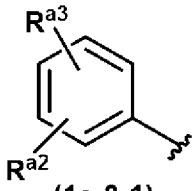
又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

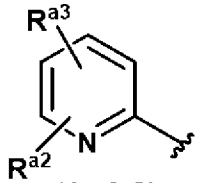
環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

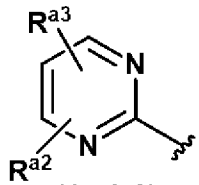
[化14]

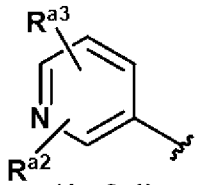

(1a-1-1)


(1a-2-1)


(1a-3-1)


(1a-3-2)


(1a-3-3)


(1a-3-4)

［式中、

X^1～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基

を表し、R^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す、項１～項８のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0019] ［項１０］

環Ｅが、上記式（１ａ－２－１）又は（１ａ－３－１）：

［式中、

X^4～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{a4}－を表し；

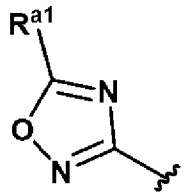
R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（CR^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す］

を表す、項９に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

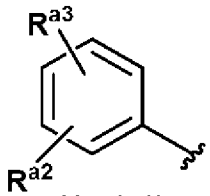
[0020] ［項１１］

環Ｅが、下記式（１ａ－２－２）又は（１ａ－３－１）：

[化15]



(1a-2-2)



(1a-3-1)

［式中、

R^{a1}～R^{a3}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル

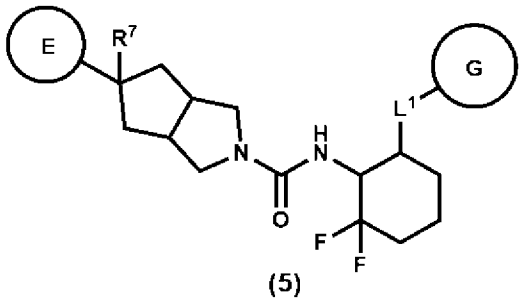
（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表す、項９に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0021] ［項１２］

式（５）：

[化16]



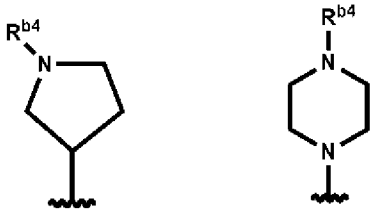
(5)

［式中、

L^1は、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１－１）又は（１ｂ－２－１）：

[化17]



(1b-1-1)

(1b-2-1)

［式中、R^{b4}は、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

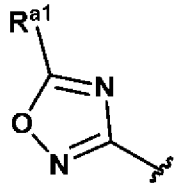
を表し；

R^7は、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シク

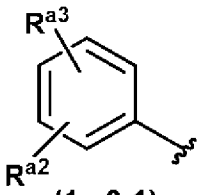
ロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

環Ｅは、下記式（１ａ－２－２）又は（１ａ－３－１）：

[化18]



(1a-2-2)



(1a-3-1)

［式中、R^{a1}～R^{a3}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表す］

で表される、項１～項１１のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0022] ［項１３］

環Ｇが、上記式（１ｂ－１－１）を表し、かつR^{b4}が、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-4}アルキルである、項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0023] ［項１４］

環Ｇが、上記式（１ｂ－２－１）を表し、かつR^{b4}が、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す、項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0024] ［項１５］

R^7が水素原子である、項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0025] ［項１６］

以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

実施例１：（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２：（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド、

実施例４：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド、

実施例６：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例７：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフ

ルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例８：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例９：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１１：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１２：（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１３：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１４：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ

］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１５：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１６：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１７：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例５－Ａ：（１Ｓ，６Ｒ，８Ｓ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド、

実施例５－Ｂ：（１Ｒ，６Ｓ，８Ｒ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド、

実施例１０－Ａ：（３aＳ，６aＲ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３a，４，６a－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１０－Ｂ：（３aR，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフ

ルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３a，４，６a－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１８：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例１９：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２０：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２１：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２２：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２３：（３aR，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２４：（３aR，５Ｒ，６aS）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジ

フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２５：（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２６：（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２７：（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２８：（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例２９：（３aＲ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３０：（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３１：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３２：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３３：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

実施例３４：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド。

[0026] ［項１７］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0027] ［項１８］

ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療における使用のための、項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0028] ［項１９］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療薬。

[0029] ［項２０］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（例えば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病Ｃ型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠撹乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、ＲＥＭ 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球

芽性白血病を罹患している子供、症候群Ｘ 、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ｉ障害、双極性ＩＩ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、又は外傷性脳障害の治療薬。

[0030] ［項２１］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬。

[0031] ［項２２］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシーの治療薬。

[0032] ［項２３］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、特発性過眠症の治療薬。

[0033] ［項２４］

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、オレキシン２型受容体が関与する疾患を治療する方法。

[0034] ［項２５］

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症を治療する方法。

[0035] ［項２６］

オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療及び／又は予防に使用するための、項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0036] ［項２７］

ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療及び／又は予防に使用するための、項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0037] ［項２８］

オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療薬の製造における項１～項１

６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0038] ［項２９］

ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬を製造するための、項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0039] ［項３０］

項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬と、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群などの疾患の治療薬、又はパーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬に分類される薬剤から選択される少なくとも１種以上の薬剤とを組み合わせてなる医薬。

[0040] ［項３１］

ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群などの疾患の治療薬、又はパーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬に分類される薬剤から選択される少なくとも１種以上の薬剤と併用してオレキシン２型受容体が関与する疾患を治療するための、項１～項１６のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬。

発明を実施するための形態

[0041] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C_{1-6}」などと表記する場合もある。具体的には、「C_{1-6}アルキル」なる表記は、炭素数１から６のアルキルと同義である。また、本明細書において、「置換されていてもよい」又は「置換されている」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「C_{1-6}アルキル」とは、「非置換C_{1-6}アルキル」であることを意味する。

[0042] また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。なお、「置換されていてもよい」で定義される場合において、置換基が存在するときの置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、１又は複数である。すなわち、該当する基における置換可能な炭素原子、又は炭素原子及び窒素原子上における置換可能な数の置換基によって置換されていてもよい事を示す。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

[0043] 置換基の結合位置は、本明細書において特に明示していない場合は化学的に可能な任意の位置である。また、本明細書中の構造式において、くさび形の実線および破線は絶対配置を表し、太線の実線および破線は相対配置を表す。

[0044] 「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。好ましくは、フッ素又は塩素である。

[0045] 「C_{1-4}アルキル」とは、炭素数が１～４個の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「C_{1-6}アルキル」とは、炭素数が１～６個の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C_{1-4}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられ、「C_{1-6}アルキル」の具体例としては、上記に加え、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、ならびにそれらの構造異性体が挙げられる。当該「C_{1-6}アルキル」又は「C_{1-4}アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましく、メチル及びイソプロピルがより好ましい。

[0046] 「C_{1-6}アルキレン」とは、炭素原子数１～６個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の２価の飽和炭化水素基を意味する。「C_{1-6}アルキレン」として、好ましくは「C_{1-4}アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「C_{1-3}アルキレン」が挙げられる。「C_{1-3}アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン等が挙げられる。「C_{1-4}アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C_{1-3}アルキレン」の具体例として挙げた

ものに加え、ブチレン、１，１－ジメチルエチレン、１，２－ジメチルエチレン、１－メチルトリメチレン、２－メチルトリメチレン等が挙げられる。「C_{1-6}アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C_{1-4}アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ペンチレン、１，１－ジメチルトリメチレン、１，２－ジメチルトリメチレン、１－メチルブチレン、２－メチルブチレン、１－メチルペンチレン、２-メチルペンチレン、３－メチルペンチレン、ヘキシレン等が挙げられる。

[0047] 「C_{3-7}シクロアルキル」とは、炭素数３～７個を有する、環状の非芳香族性炭化水素基（飽和炭化水素基及び一部不飽和炭化水素基）を意味する。好ましくは「C_{3-6}シクロアルキル」である。「C_{3-7}シクロアルキル」には、架橋したものも含まれる。「C_{3-7}シクロアルキル」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0048] 前記「C_{3-7}シクロアルキル」には、「C_{3-7}シクロアルキル」と、ベンゼン環又は５員もしくは６員の窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子を１個、又は同一又は異なって２個以上（例えば２～４個）含有する環（例えば、下記で説明する「４～１０員の飽和複素環」のうち５又は６員の環）とが縮環した２環式の基も包含される。

[0049] 「C_{1-4}アルコキシ」とは、前記「C_{1-4}アルキル」で置換されたオキシ基を意味し、「C_{1-6}アルコキシ」とは、前記「C_{1-6}アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「C_{1-4}アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ等が挙げられ、「C_{1-6}アルコキシ」の具体例としては、前記「C_{1-4}アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。「C_{1-4}アルコキシ」又は「C_{1-6}アルコキシ」として、好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシである。

[0050] 「C_{3-7}シクロアルコキシ」とは、前記「C_{3-7}シクロアルキル」で置換さ

れたオキシ基を意味する。好ましくは「C_{3-6}シクロアルコキシ」である。「C_{3-7}シクロアルコキシ」の具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキシルオキシである。

[0051] 「C_{6-10}芳香族炭素環基」とは、炭素数６～１０個を有する芳香族炭化水素基であり、「C_{6-10}アリール」とも称す。「C_{6-10}芳香族炭素環基」の具体例としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル等が挙げられる。より好ましくはフェニルである。

[0052] 前記「C_{6-10}芳香族炭素環基」には、「フェニル」と、窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子を１個、又は同一又は異なって２個以上（例えば２～４個）含有する５もしくは６員の環（例えば、下記で説明する「５又は６員の単環式芳香族複素環基」、下記で説明する「４～１０員の飽和複素環」のうち５又は６員の環）、又は５～７員のシクロアルキル環（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン又はシクロヘプタン）とが縮環した基も包含される。

[0053] 「５～１０員の芳香族複素環基」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子を１個、又は同一又は異なって２個以上（例えば２～４個）含有する単環式もしくは多環式の５～１０員の芳香族基を意味する。好ましくは、「５又は６員の単環式芳香族複素環基」である。「５又は６員の単環式芳香族複素環基」とは、「５～１０員の芳香族複素環基」のうち単環式の５又は６員の芳香族基を意味する。

[0054] 前記「５～１０員の芳香族複素環基」における多環式芳香族複素環基としては、具体的には同一又は異なる二つの単環式芳香族複素環が縮環したもの、あるいは単環式芳香族複素環と芳香族環（例えばベンゼンなど）又は非芳香族環（例えばシクロヘキサンなど）とが縮環したものが挙げられる。

「５～１０員の芳香族複素環基」の具体例としては、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。別の実施態様では、好ましくは、ベンゾフラニル（結

合位置は、ヘテロアリール（フラン）環上）、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルが挙げられる。

[0055] 「C_{3-6}飽和炭素環」とは、炭素原子数３から６の単環式の飽和又は部分不飽和の炭化水素環を意味する。「C_{3-6}飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン等が挙げられる。好ましくは、シクロプロパン又はシクロブタンが挙げられる。

[0056] 「４～１０員の飽和複素環」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される、同一又は異なる１又は２個以上（例えば、２～４個、好ましくは、２～３個、より好ましくは２個）のヘテロ原子を含む、４～１０個の原子で構成される単環式又は二環式の飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋された構造を有するもの及び一部スピロ化されたものを含む。好ましくは５員もしくは６員の飽和複素環である。二環式の飽和複素環には、単環式の飽和複素環とベンゼン又は単環式の５から６員の芳香族複素環とが縮環したものも含まれる。また、当該飽和複素環を構成するのに、１又は２個のカルボニル、チオカルボニル、スルフィニル又はスルホニルを含んでいてもよく、例えば、ラクタム、チオラクタム、ラクトン、チオラクトン、環状のイミド、環状のカルバメート、環状のチオカルバメート等の環状基も当該飽和複素環に含まれる。ここにおいて、カルボニル、スルフィニル及びスルホニルの酸素原子及びチオカルボニルの硫黄原子は、４～１０員の数（環の大きさ）及び環を構成しているヘテロ原子の数には含まれない。「４～１０員の飽和複素環」として、好ましくは単環式又は二環式の「４～８員の飽和複素環」が挙げられ、より好ましくは単環式の「４～６員の飽和複素環」が挙げられ、さらに好ましくは単環式の「５又は６員の飽和複素環」が挙げられる。「４～１０員の飽和複素環」の具体例としては、ピペラジン、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホ

リン、ホモピペリジン、チオモルホリン、ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、オキソイミダゾリジン、ジオキソイミダゾリジン、オキソオキサゾリジン、ジオキソオキサゾリジン、ジオキソチアゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン等が挙げられる。好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンである。二環式の飽和複素環の具体例としては、インドリン、イソインドリン、ジヒドロプリン、ジヒドロチアゾロピリミジン、ジヒドロベンゾジオキサン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロピリドアゼピン等が挙げられる。

[0057] 「４～６員の飽和複素環基」とは、上記「４～１０員の飽和複素環」のうち、「４～６員の飽和複素環」が１価基となっている置換基を意味する。好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

[0058] 本発明の化合物には、各種水和物、溶媒和物及び結晶多形も含まれる。

[0059] また、本発明の化合物は、同位体元素（例えば、Ｄ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{125}Ｉ等）で置換されていてもよく、これらの化合物も本発明の化合物に含まれる。

[0060] 本発明の化合物には、あらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、及びこれらの混合物も含まれる。

例えば、本発明の化合物の光学活性体は、光学活性な出発原料を用いることによりあるいは最終品のラセミ体を光学分割することにより製造することができる。光学分割の方法としては、光学活性カラムを用いた物理的な分離方法、分別結晶化法等の化学的な分離方法が挙げられる。

[0061] 本発明において、「製薬学的に許容される塩」とは、薬学的に使用することが許容されている酸付加塩及び塩基付加塩を意味する。「製薬学的に許容

される塩」としては、これらに限定されないが、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、マロン酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、マンデル酸塩、サッカリン酸塩、キシナホ酸塩、パモ酸塩、ケイヒ酸塩、アジピン酸塩、システイン塩、Ｎ－アセチルシステイン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー等の酸付加塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基付加塩；モルホリン、ピペリジン等の有機塩基付加塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との付加塩等が挙げられる。

[0062] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤、医薬又は医薬組成物にし、投与することができる。これらの剤形の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられる。また、これらの製剤は、通常の医薬品添加物として使用されている添加剤を用いて、公知の方法で製造することができる。

[0063] これらの添加剤としては、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。これらの添加剤の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分α化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリル

ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0064] 本発明の化合物の投与量は、投与対象動物、投与経路、疾患、患者の年齢、体重及び症状によって適宜選択される。例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として０．０１ｍｇ、上限として１００００ｍｇであり、この量を１日１回又は数回に分けて投与することができる。

[0065] 本発明の化合物は、オレキシン２型受容体に対して作動活性を持つ化合物である。従って、オレキシン２型受容体が関与する疾患に対して有用な治療薬又は予防薬となりうる。これらの疾患の具体例としては、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（例えば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病Ｃ型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠撹乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、ＲＥＭ睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌

、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群Ｘ、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／ 泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ｉ障害、双極性ＩＩ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、外傷性脳障害が挙げられる。好ましくは、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症

、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症が挙げられる。

[0066] 本発明の化合物は、オレキシン２型受容体に対して作動活性を持つ化合物である。従って、オレキシン２型受容体が関与する疾患に対して有用な治療薬又は予防薬治療剤となりうる。本発明の化合物は、特に睡眠－覚醒障害群に有効であり、この疾患の具体例としては、不眠障害、過眠障害、ナルコレプシー、情動脱力発作を伴わないがオレキシン（ヒポクレチン）欠乏を伴うナルコレプシー、情動脱力発作を伴うがオレキシン（ヒポクレチン）欠乏を伴わないナルコレプシー、聾とナルコレプシーを伴う常染色体優性小脳失調、肥満と２型糖尿病を伴う常染色体優性ナルコレプシー、他の医学的疾患に続発するナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群、概日リズム睡眠－覚醒障害群、睡眠時随伴症群、レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）、物質・医薬品誘発性睡眠障害、他の特定される不眠障害、特定不能の不眠障害、他の特定される過眠障害、特定不能の過眠障害、他の特定される睡眠－覚醒障害、特定不能の睡眠－覚醒障害が挙げられる。

[0067] 本発明において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本発明の化合物を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して本発明の化合物を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

[0068] 本発明の化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群などの疾患の治療薬、又はパーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬を併用薬物として併用することができる。ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群な

どの疾患の治療薬としては、例えば、アンフェタミン、メチルフェニデート、モダフィニル、アルモダフィニル、ナトリウムオキシベート、ピトリサント、ソルリアムフェトル等が挙げられる。パーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬としては、例えば、レボドパ、カルビドパ、エンタカポン、ＭＡＯＢ阻害剤（例えば、ゾニサミド、セレギリン、ラサギリン、サフィナミド等）、ドパミン受容体アゴニスト（例えば、ブロモクリプチン、ペルゴリド、タリペキソール、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ等）、アマンタジン、ドロキシドパ、イストラデフィリン、抗コリン薬（例えば、トリヘキシフェニジル、ビペリデン等）等が挙げられる。

[0069] 本発明の化合物および併用薬物の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬物の合剤としてもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

[0070] 以下に、本発明における式（１）で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

[0071] 製造法

本発明化合物は、下記に示す製造法、及び公知の合成方法を組み合わせた方法により合成してもよい。

反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、上記「製薬学的に許容される塩」と同様のものが挙げられる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成化学に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本発明化合物を製造することもできる。

[0072] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護す

ることにより目的物を得ることもある。

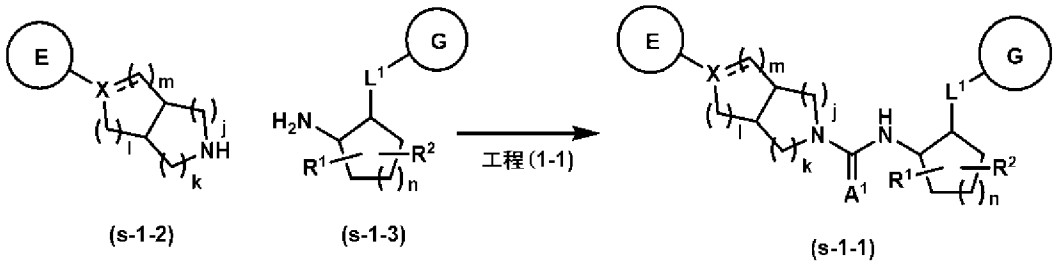
[0073] 保護基としては、例えば、文献（T. W. Greene and P. G. M. Wuts, ''Protective Groups in Organic Synthesis'', 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)）等に記載されている通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－トルエンスルホニル、ｏ－ニトロベンゼンスルホニル、テトラヒドロピラニル等を、またヒドロキシ基の保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル等を、アルデヒド基の保護基としては、例えば、ジアルキルアセタール、環状アルキルアセタール等を、カルボキシル基の保護基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルエステル、オルトエステル、アミド等をそれぞれ挙げることができる。

[0074] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)に記載されている方法等）又はそれに準じた方法により行うことができる。

[0075] 製造法１：

式（１）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化19]



（式中、R^1、R^2、L^1、j、k、l、m、n、環G、A^1、破線部分、X、及び環Eは、項１と同義である。）

[0076] 工程（１－１）：

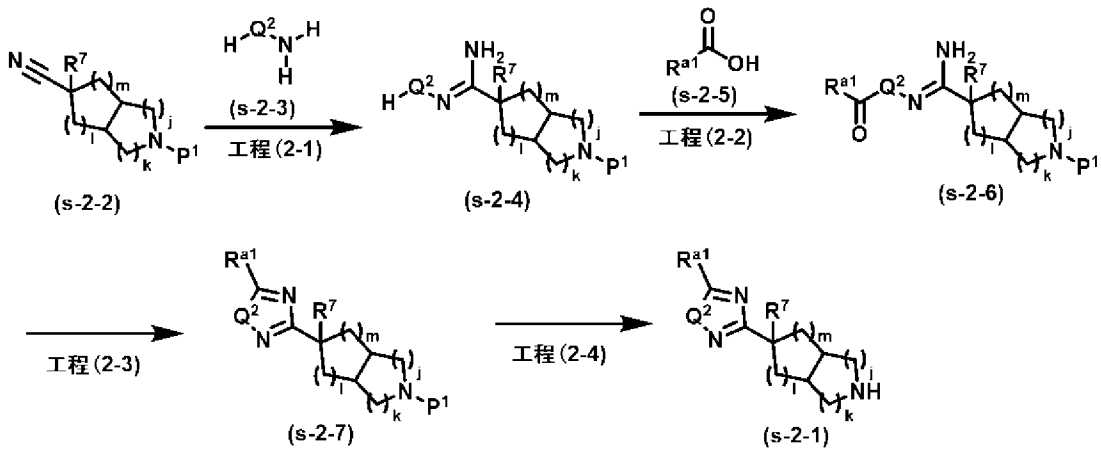
化合物（ｓ－１－１）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられるウレア結合形成条件で化合物(ｓ－１－２)及び化合物（ｓ－１－３）を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばトリホスゲン、４－ニトロフェニルクロロホルメート、１，１’－カルボニルジイミダゾール又はチオホスゲンを用いた条件が挙げられる。本反応では塩基を使用し、使用する塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0077] 工程（１－１）において、中間体であるイソシアネート等を単離して続く変換を行ってもよい。

[0078] 製造法２：

式（ｓ－１－２）で表される化合物のうち、式（ｓ－２－１）で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化20]



（式中、Ｒ^{7}、Ｒ^{a1}、Ｑ^{2}、ｊ、ｋ、ｌ及びｍは項１と同義である。またＰ^{1}は適当な保護基を示し、以下説明がない場合も同義である。）

[0079] 工程（２－１）：

化合物（ｓ－２－４）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる付加反応

条件で化合物(ｓ－２－２)及び化合物（ｓ－２－３）を反応に付すことにより製造することができる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノールやエタノール等のアルコール系溶媒、水が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0080] 工程（２－２）：

化合物（ｓ－２－６）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる縮合反応条件で化合物（ｓ－２－４）及び化合物（ｓ－２－５）を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばＨＡＴＵ、ＤＣＣ又はＣＤＩを用いた条件が挙げられる。本反応では場合によっては塩基を使用し、使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0081] 工程（２－３）：

化合物（ｓ－２－７）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる脱水反応条件で化合物（ｓ－２－６）を反応に付すことにより製造することができる。本反応は、場合によってトリエチルアミンやＤＢＵなどの塩基を用いてもよい。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

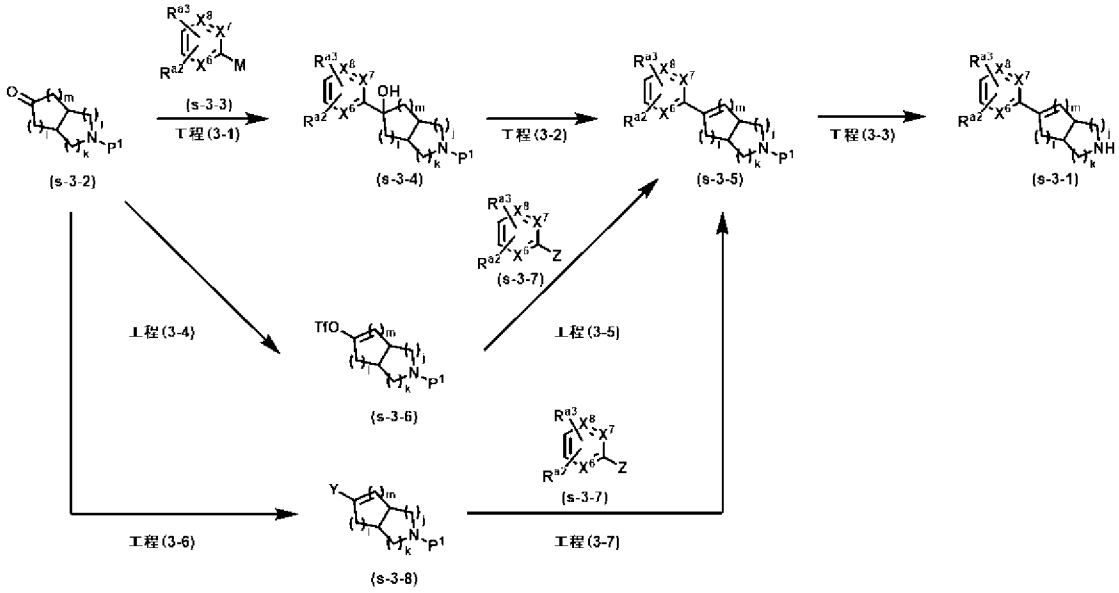
[0082] 工程（２－４）：

化合物（ｓ－２－１）は、化合物（ｓ－２－７）を公知の方法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publisher Inc., 1989等に記載の方法）と同様の方法で保護基の脱保護を行うことにより製造される。

[0083] 製造法３：

式（ｓ－１－２）で表される化合物のうち、式（ｓ－３－１）で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化21]



（式中、R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、ｊ、ｋ、ｌ及びｍは項１と同義である。またＭはリチウムやハロゲン化マグネシウムなどの金属を表す。さらにＺはボロン酸、ボロン酸エステル、BF_3K、BF_3Na、トリアルキルスズ、ハロゲン化亜鉛又は水素原子を表し、Ｙはハロゲンを表す。）

[0084] 化合物（ｓ－３－１）は、化合物（ｓ－３－２）から工程（３－１）～工程（３－３）を経て合成できる。

[0085] 工程（３－１）：

化合物（ｓ－３－４）は、適切な不活性溶媒中で化合物（ｓ－３－２）と

化合物（ｓ－３－３）を、添加物なしの条件下又はルイス酸存在下、通常用いられるケトンへの付加反応条件に付すことにより製造することができる。本反応で用いるルイス酸としては、例えば塩化亜鉛（ＩＩ）、スカンジウムトリフレート（ＩＩＩ）、塩化銅（Ｉ）、三フッ化ホウ素、ボロン酸、ボロン酸エステル等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－７８℃から溶媒の沸点までである。

[0086] 工程（３－２）：

化合物（ｓ－３－５）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる脱水反応条件で化合物（ｓ－３－４）を反応に付すことにより製造することができる。脱水反応の条件とは、酸やバージェス試薬等の脱水剤を用いる条件や光延反応等の条件、又は水酸基を（メタンスルホニル化やｐ－トルエンスルホニル化、もしくはハロゲン置換等を経て）脱離基に変換後、塩基等を用いて脱離反応を行う条件である。本反応で用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等のプロトン酸や、塩化亜鉛（II）、スカンジウムトリフレート（ＩＩＩ）、塩化銅（Ｉ）、三フッ化ホウ素、ボロン酸、ボロン酸エステル等のルイス酸等が挙げられる。また本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はＤＢＵ等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、ＬＤＡやＬＨＭＤＳ等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、

約１時間から２４時間であり、反応温度は－７８℃から溶媒の沸点までである。

[0087] 工程（３－３）：

化合物（ｓ－３－１）は、化合物（ｓ－３－５）を用いて工程（２－４）と同様な条件にて製造することができる。

[0088] 化合物（ｓ－３－５）は、化合物（ｓ－３－２）から工程（３－４）及び工程（３－５）を経ても合成できる。

[0089] 工程（３－４）：

化合物（ｓ－３－６）は、適切な不活性溶媒中で、添加物なしの条件下又は酸存在下あるいは塩基存在下（もしくは酸と塩基が同時に存在下）、通常用いられるトリフラート化剤と化合物（ｓ－３－２）を反応に付すことにより製造することができる。本反応で使用するトリフラート化剤としては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物やＮ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）等が挙げられる。本反応で用いる酸としては、例えば塩化亜鉛（II）、スカンジウムトリフレート（III）、塩化銅（Ｉ）、三フッ化ホウ素、ボロン酸、ボロン酸エステル等のルイス酸等が挙げられる。また本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はＤＢＵ等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、ＬＤＡやＬＨＭＤＳ等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－７８℃から溶媒の沸点までである。

[0090] 工程（３－５）：

化合物（ｓ－３－５）は、適切な不活性溶媒中で化合物（ｓ－３－６）を

適当な不活性溶媒中で、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下、必要な場合には塩基の存在下、Ｚがボロン酸、ボロン酸エステル、BF_3K、BF_3Na、トリアルキルスズ又はハロゲン化亜鉛で表される化合物（ｓ－３－７）と反応させることにより製造される。化合物（ｓ－３－７）は、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法によって合成されたものを用いることができる。パラジウム触媒としては、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム（０）、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ジクロライド、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）等が挙げられる。

ホスフィン配位子としては、例えばｏ－トリルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（Ｓ－Ｐｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ＤＰＰＦ）、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（ＤＰＰＥ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（ＤＰＰＰ）、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（ＤＰＰＢ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（ＸＡＮＴ－Ｐｈｏｓ）、ビス（２－（ジフェニルホスフィノ）フェニル）エーテル（ＤＰＥ－Ｐｈｏｓ）等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、アセトニトリル、水及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり

、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0091] 化合物（ｓ－３－５）は、化合物（ｓ－３－２）から工程（３－６）及び工程（３－７）を経ても合成できる。

[0092] 工程（３－６）：

化合物（ｓ－３－８）は、適切な不活性溶媒中で、通常用いられるビニルハライド生成反応の条件に付すことにより製造することができる。本反応で用いられるビニルハライド生成反応の条件は、例えばヒドラジンを作用させた後にテトラメチルグアニジンとヨウ素を作用させる条件や、亜リン酸とブロミンをトリエチルアミン存在下作用させる条件、又は五塩化リンや三塩化リンなどのクロロ化試薬を作用させる条件等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－７８℃から溶媒の沸点までである。

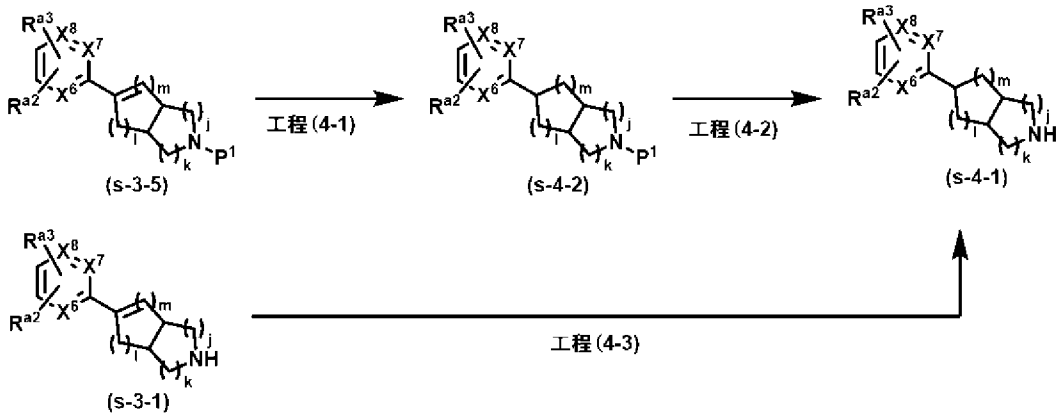
[0093] 工程（３－７）：

化合物（ｓ－３－５）は、化合物（ｓ－３－８）を用いて工程（３－５）と同様な条件にて製造することができる。

[0094] 製造法４：

式（ｓ－１－２）で表される化合物のうち、式（ｓ－４－１）で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化22]



（式中、R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、ｊ、ｋ、ｌ及びｍは項１と同義である。）

[0095] 化合物（ｓ－４－１）は、化合物（ｓ－３－５）から工程（４－１）及び工程（４－２）を経るか、もしくは化合物（ｓ－３－１）から工程（４－３）を経て合成できる。

[0096] 工程（４－１）：

化合物（ｓ－４－２）は、適切な不活性溶媒中もしくは必要な場合には水素雰囲気下、添加物なしの条件下又は酸存在下、通常用いられる二重結合の還元反応条件で化合物（ｓ－３－５）を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばパラジウム炭素や水酸化パラジウム（II）、ラネーニッケルを用いる条件やトリエチルシランなどのヒドリド還元剤を用いる条件等が挙げられる。本反応で用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等のプロトン酸が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、メタノールやエタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0097] 工程（４－２）：

化合物（ｓ－４－１）は、化合物（ｓ－４－２）を用いて工程（２－４）と同様な条件にて製造することができる。

[0098] 工程（４－３）：

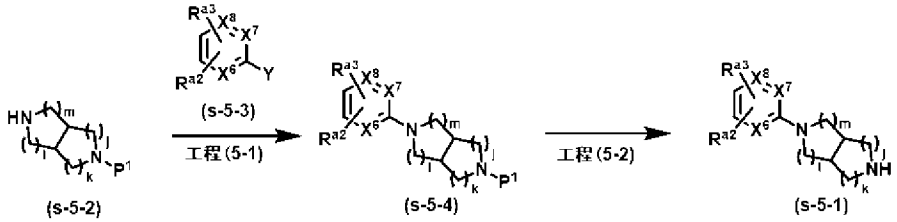
化合物（ｓ－４－１）は、化合物（ｓ－３－１）を用いて工程（４－１）と同様な条件にて製造することができる。

[0099] 製造法５：

式（ｓ－１－２）で表される化合物のうち、式（ｓ－５－１）で表される

化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化23]



（式中、R^{a2}、R^{a3}、X^6、X^7、X^8、ｊ、ｋ、ｌ及びｍは項１と同義である。またＹはハロゲンを表す。）

[0100] 化合物（ｓ－５－１）は、化合物（ｓ－５－２）から工程（５－１）及び工程（５－２）を経て合成できる。

[0101] 工程（５－１）：

化合物（ｓ－５－４）は、適切な不活性溶媒中で化合物（ｓ－５－２）を適当な不活性溶媒中で、パラジウム触媒及びホスフィン配位子及び塩基の存在下、化合物（ｓ－５－３）と反応させることにより製造される。化合物（ｓ－５－３）は、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法によって合成されたものを用いることができる。パラジウム触媒としては、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム（０）、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ジクロライド、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）等が挙げられる。

ホスフィン配位子としては、例えばｏ－トリルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（Ｓ－Ｐｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ＤＰＰＦ）、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（Ｄ

ＰＰＥ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（ＤＰＰＰ）、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（ＤＰＰＢ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（ＸＡＮＴ－Ｐｈｏｓ）、ビス（２－（ジフェニルホスフィノ）フェニル）エーテル（ＤＰＥ－Ｐｈｏｓ）等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、アセトニトリル、水及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は通常、約１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0102] 工程（５－１）において化合物（ｓ－５－３）が、芳香族求核置換反応が進行する化合物である場合には、その反応条件で化合物（ｓ－５－２）と化合物（ｓ－５－３）を反応させることで化合物（ｓ－５－４）を合成することもできる。

[0103] 工程（５－２）：

化合物（ｓ－５－１）は、化合物（ｓ－５－４）を用いて工程（２－４）と同様な条件にて製造することができる。

実施例

[0104] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。なお、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもＩＵＰＡＣ命名法に従うものではない。

[0105] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

ｎ－：ノルマル－

ｔｅｒｔ－：ターシャリー－

ｐ－：パラ－

$CDCl_3$：重クロロホルム

Ｒｔ：保持時間

ｍｉｎ：分

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

ＤＣＣ：Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

ＣＤＩ：カルボニルジイミダゾール

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＤＢＵ：ジアザビシクロウンデセン

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

ＬＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド

[0106] 参考例及び実施例におけるカラムクロマトグラフィー及びアミノクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラム及びアミノカラムを用いた。ＴＬＣを使用して精製した際のＴＬＣ（シリカゲルプレート）にはSilica gel 60F254（メルク）、ＴＬＣ（ＮＨシリカゲルプレート）にはＴＬＣプレートＮＨ（FujiSilysia）を使用した。

[0107] 参考例及び実施例では以下の反応装置を用いた。参考例及び実施例記載の物理化学データは以下の機器で取得した。

マイクロウェーブ反応装置：Biotage AB Initiator

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：JEOL JNM-AL400；JEOL JNM-ECS400；Brucker AVANCE 400 Spectrometer

[0108] ＮＭＲに用いられる記号としては、ｓは一重線、ｄは二重線、ｄｄは二重の二重線、ｄｄｄは二重の二重の二重線、ｄｄｄｄは二重の二重の二重の二重線、ｔは三重線、ｔｄは三重線の二重線、ｑは四重線、ｍは多重線、ｂｒは幅広い一重線又は多重線、及びＪは結合定数を意味する。

[0109] 実施例及び参考例の各化合物のＬＣ／ＭＳデータは、以下のいずれかの機

器で取得した。

Ｍｅｔｈｏｄ Ａ

検出機器：ACQUITY（登録商標）SQ deteceter（Waters社）

ＨＰＬＣ：ACQUITY UPLC（登録商標）SYSTEM

カラム：Waters ACQUITY UPLC（登録商標） BEH C18（1.7μm, 2.1 mm × 30 mm）

Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ

検出機器：島津 LCMS-2020

カラム：Phenomenex Kinetex（C18, 1.7μm, 2.1 mm × 50 mm）

[0110] 高速液体クロマト質量分析計；ＬＣ／ＭＳの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値［ＭＳ（ｍ／ｚ）］を$[M+H]^+$で、保持時間をＲｔ（min）で示す。

Ｍｅｔｈｏｄ Ａ

溶媒：Ａ液；0.06％ギ酸／H_2O、Ｂ液；0.06％ギ酸／アセトニトリル

グラジエント条件：0.0－1.3分（linear gradient from Ｂ 2％ to Ｂ 96％）

流速：0.8 mL／分；検出ＵＶ：220 nm and 254 nm；温度：40℃

以下、ＬＣ－ＭＳデータは、特に断りがなければＭｅｔｈｏｄ Ａで測定したものを示す。

Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ

溶媒：Ａ液；0.05％ＴＦＡ／H_2O、Ｂ液；アセトニトリル

グラジエント条件：0.0－1.7分（linear gradient from Ｂ 10％ to Ｂ 99％）、1.7－1.9分（Ｂ 99％）、1.9－3.0分（Ｂ 10％）

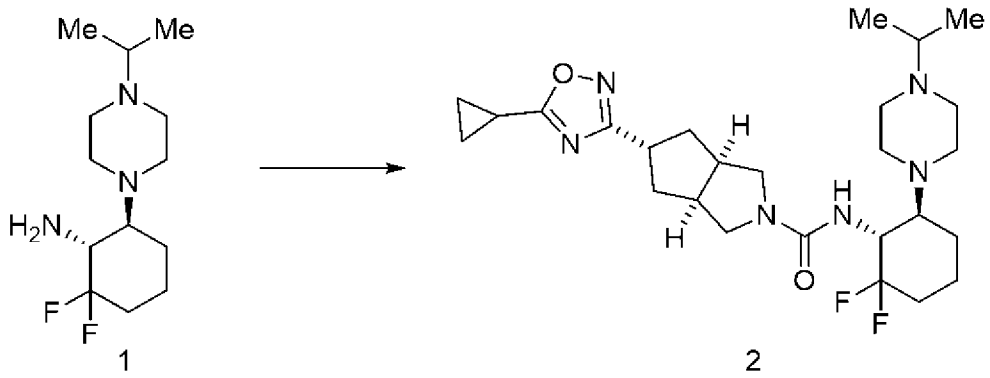
流速：0.5 mL／分；検出ＵＶ：254 nm；温度：40℃

[0111] 実施例１：

（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝

ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

[化24]



1 2

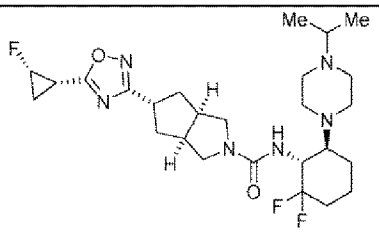
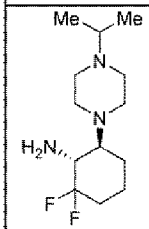
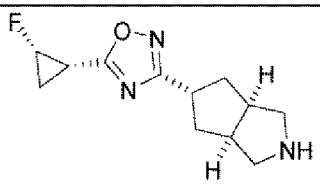
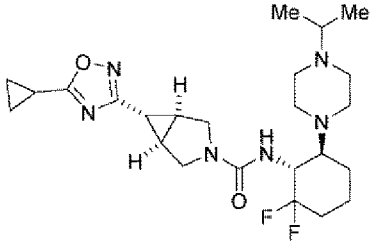
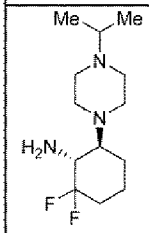
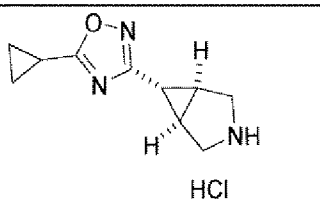
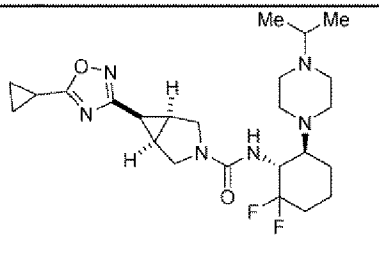
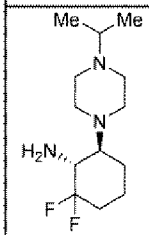
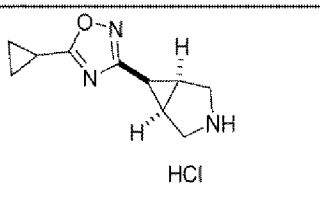
[0112] トリホスゲン（３８．６ｍｇ）のクロロホルム溶液（０．４ｍＬ）に文献既知の化合物１（１００ｍｇ）（原料Ａ）のクロロホルム溶液（１．４ｍＬ）とトリエチルアミン（１６０μＬ）のクロロホルム溶液（０．４ｍＬ）を－２０℃下で加え、そのままの温度で４０分撹拌した。反応混合液を０℃下、参考例４の化合物（９２ｍｇ）（原料Ｂ）とトリエチルアミン（１０７μＬ）のクロロホルム溶液（０．５ｍＬ）に加え室温にて１時間撹拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物２（１６８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.17-1.23 (4H, m), 1.23-1.47 (2H, m), 1.60-1.87 (2H, m), 1.89-2.02 (3H, m), 2.10-2.24 (4H, m), 2.33-2.52 (7H, m), 2.69 (1H, sep, J = 6.4 Hz), 2.69-2.81 (2H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.26 (2H, ddd, J = 20.8, 10.4, 4.0 Hz), 3.40-3.48 (1H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 4.04-4.20 (1H, m), 4.28 (1H, d, J = 8.4 Hz).

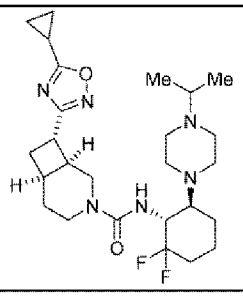
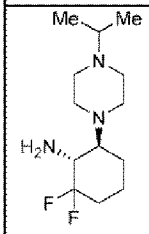
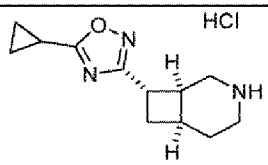
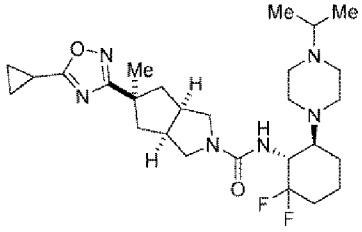
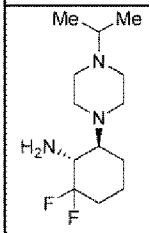
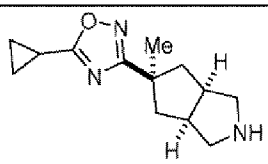
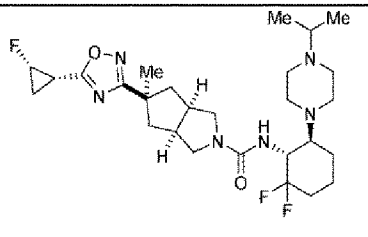
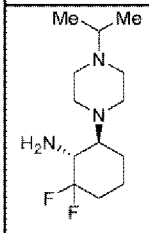
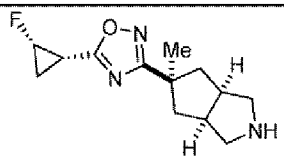
[0113] 実施例２～１７：

実施例１に記載の原料Ａ及び原料Ｂに対応する化合物として、下記表に記載の文献既知品又は参考例の化合物を用いて、実施例１と同様の方法で、下記表に示す実施例２～１７の化合物を製造した。

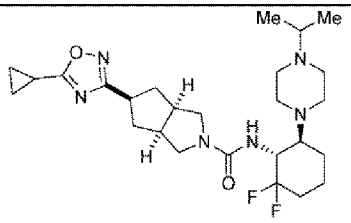
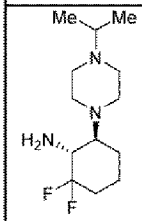
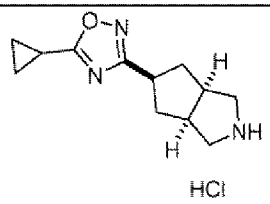
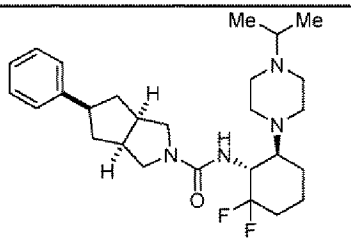
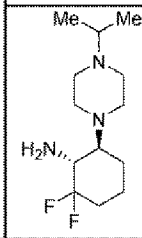
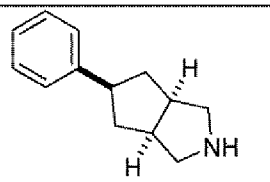
[表1]

<table>
<tr><td>実施例</td><td>構造式</td><td>原料A</td><td>原料B</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">スペクトルデータ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例５
</td></tr>
<tr><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.01 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.21-1.53 (3H, m), 1.60-1.86 (3H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.10-2.27 (3H, m), 2.29-2.53 (7H, m), 2.57 (1H, sep, J = 6.4 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.27 (2H, ddd, J = 21.2, 10.4, 4.0 Hz), 3.50 (1H, dq, J = 8.0, 7.2 Hz), 3.67 (2H, dd, J = 10.0, 7.6 Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.91 (1H, ddt, J = 63.2, 6.0, 3.6 Hz).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例６
</td></tr>
<tr><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：4.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.17-4.03 (1H, m), 3.76 (2H, dd, J = 17.1, 9.8 Hz), 3.62-3.53 (2H, m), 2.78-2.69 (2H, m), 2.65-2.55 (1H, m), 2.55-2.31 (7H, m), 2.22-2.08 (4H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.85-1.61 (2H, m), 1.46-1.13 (6H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.7 Hz).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例７
</td></tr>
<tr><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：4.11 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.03-3.88 (1H, m), 3.80-3.66 (1H, m), 3.62-3.46 (3H, m), 3.32-2.47 (8H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 2.01-1.53 (4H, m), 1.43-1.20 (8H, m), 1.20-1.09 (4H, m).</td></tr>
</table>

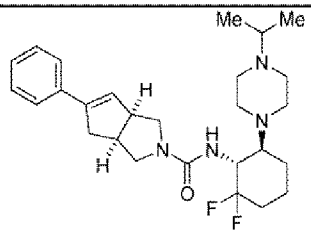
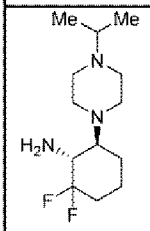
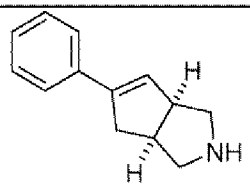
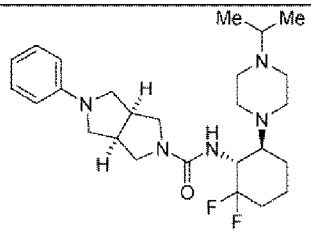
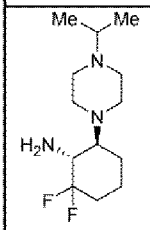
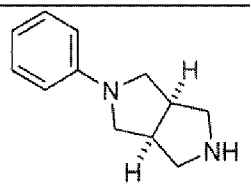
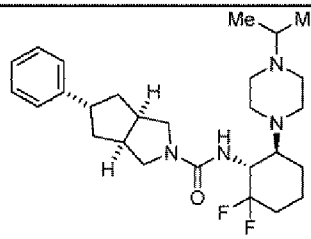
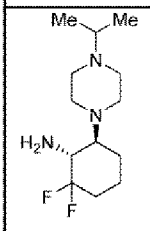
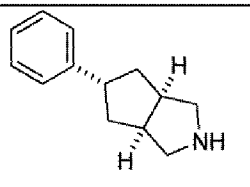
[表2]

<table>
<tr><td>5</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例８
</td></tr>
<tr><td colspan="4">mixtures of two diastereomers : ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.34-4.09 (3H, m), 3.86-3.69 (3H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.33-3.23 (3H, m), 2.94-2.83 (2H, m), 2.83-2.69 (4H, m), 2.68-2.09 (27H, m), 2.07-1.87 (6H, m), 1.86-1.60 (3H, m), 1.46-1.22 (5H, m), 1.22-1.14 (8H, m), 1.04-0.94 (12H, m).</td></tr>
<tr><td>6</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例９
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.12-1.34 (5H, m), 1.34-1.45 (4H, m), 1.61-1.86 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.97-2.11 (4H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.31-2.50 (7H, m), 2.54 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 2.69-2.80 (2H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.35 (2H, dt, J = 10.0, 3.6 Hz), 3.60 (2H, dd, J = 10.0, 7.6 Hz), 4.04-4.20 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 8.4 Hz).</td></tr>
<tr><td>7</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１０
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.51 (7H, m), 1.61-1.85 (2H, m), 1.87-2.22 (7H, m), 2.29-2.50 (7H, m), 2.54 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 2.69-2.79 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.54 (2H, ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6 Hz), 3.61 (2H, ddd, J = 10.4, 8.0, 3.2 Hz), 4.03-4.19 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.90 (1H, ddt, J = 64.0, 6.0, 4.0 Hz).</td></tr>
</table>

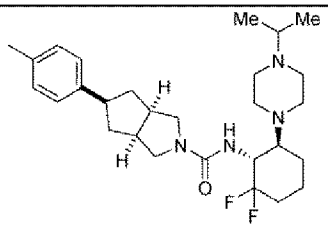
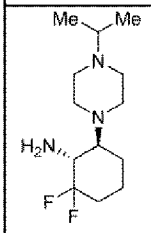
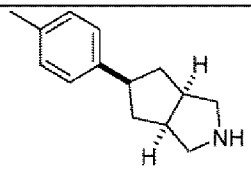
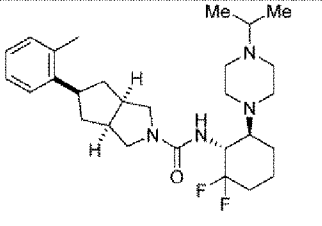
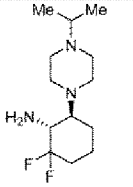
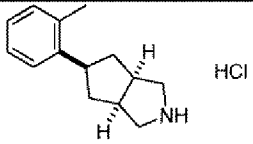
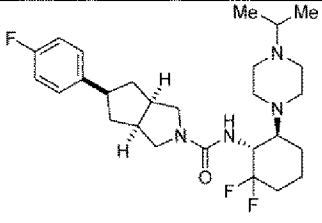
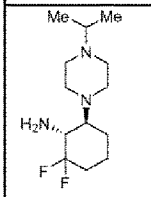
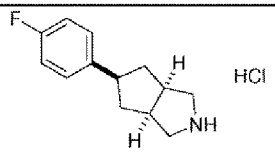
[表3]

<table>
<tr><td>8</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１１

HCl</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) δ：4.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.18-4.04 (1H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 3.37 (2H, ddd, J = 14.7, 10.4, 3.7 Hz), 3.32-3.23 (1H, m), 2.83-2.70 (4H, m), 2.60-2.24 (10H, m), 2.19-2.10 (2H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.86-1.61 (4H, m), 1.46-1.12 (6H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.1 Hz).</td></tr>
<tr><td>9</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.94 (6H, s), 1.17-1.38 (2H, m), 1.47-1.76 (5H, m), 1.87 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.25-2.44 (9H, m), 2.71-2.78 (4H, m), 3.09 (1H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 8 Hz), 7.10-7.23 (6H, m).</td></tr>
</table>

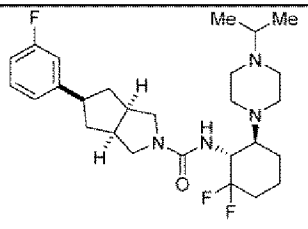
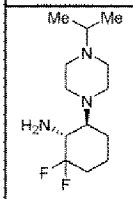
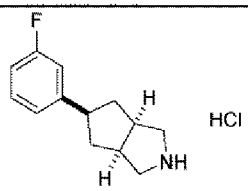
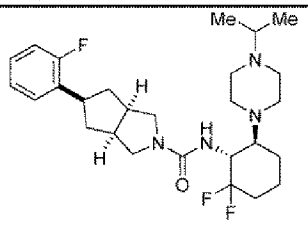
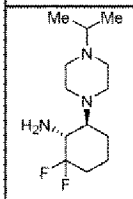
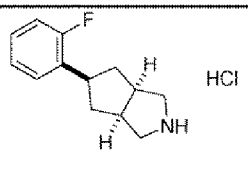
[表4]

<table>
<tr><td>10</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">Mixtures of two diastereomers : ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, m), 1.15-1.73 (5H, m), 1.84 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.08 (1H, m), 2.29-2.40 (6H, m), 2.56 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.97 (1H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m).</td></tr>
<tr><td>11</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.25-7.21 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J = 7.3, 3.7 Hz), 6.56-6.54 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.76-3.73 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.45-3.42 (1H, m), 3.37-3.35 (1H, m), 3.28-3.23 (2H, m), 3.10-3.07 (2H, m), 2.75-2.74 (2H, m), 2.49-2.41 (6H, m), 1.55 (8H, s), 0.98 (6H, d, J = 6.1 Hz). (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.41 (1H, s).</td></tr>
<tr><td>12</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (5H, d, J = 6.1 Hz), 1.34 (2H, dt, J = 10.0, 5.0 Hz), 1.57 (4H, s), 1.81-1.78 (1H, m), 2.00-1.95 (3H, m), 2.19-2.16 (1H, m), 2.54-2.45 (8H, m), 2.77-2.75 (2H, m), 2.98-2.95 (2H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 3.74-3.72 (2H, m), 4.16-4.12 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.17 (5H, m).</td></tr>
</table>

[表5]

<table>
<tr><td>13</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例12
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.98 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.39-1.27 (2H, m), 1.59-1.55 (6H, m), 1.80-1.78 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.32 (1H, s), 2.50-2.40 (8H, m), 2.81-2.75 (4H, m), 3.15-3.09 (1H, m), 3.40-3.36 (2H, m), 3.64-3.58 (2H, m), 4.17-4.12 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (4H, dd, J = 13.1, 8.2 Hz).</td></tr>
<tr><td>14</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例13
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.46-1.21 (2H, m), 1.63-1.58 (4H, m), 1.81-1.80 (1H, m), 1.96-1.92 (1H, m), 2.17-2.16 (1H, m), 2.32-2.25 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.59-2.40 (8H, m), 2.86-2.67 (3H, m), 3.44-3.25 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 4.20-4.09 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.07 (4H, m).</td></tr>
<tr><td>15</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例14
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.35 (2H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.42 (9H, m), 2.78 (4H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 3.39 (2H, dm), 3.62-3.52 (2H, m), 4.18-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03-6.91 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m).</td></tr>
</table>

[表6]

<table>
<tr><td>１６</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１５
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.45-1.23 (2H, m), 1.58-1.55 (2H, m), 1.82-1.79 (1H, m), 1.82-1.79 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.55-2.33 (9H, m), 2.84-2.78 (4H, m), 3.17-3.14 (1H, m), 3.41-3.36 (2H, m), 3.63-3.58 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.91-6.88 (2H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m).</td></tr>
<tr><td>１７</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１６
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.39-1.30 (2H, m), 1.58 (2H, s), 1.65-1.62 (1H, m), 1.81-1.80 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m), 2.18-2.16 (1H, m), 2.55-2.31 (9H, m), 2.83-2.75 (4H, m), 3.44-3.34 (3H, m), 3.64-3.59 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-6.97 (4H, m).</td></tr>
</table>

[0114] 以下に実施例２～４、実施例６～９、及び実施例１１～１７の化合物名を記載する。

実施例２：（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘ

キシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド

実施例４：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド

実施例６：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例７：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例８：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例９：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１１：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１２：（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１３：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１４：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

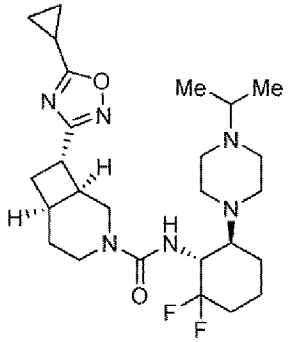
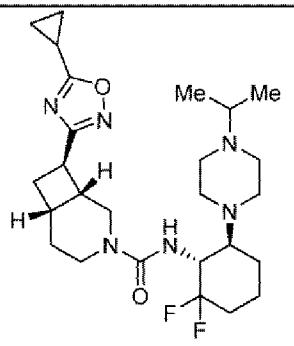
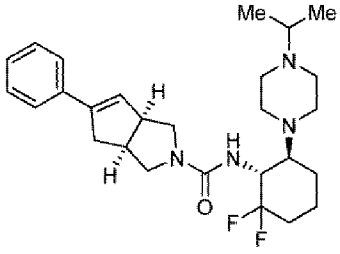
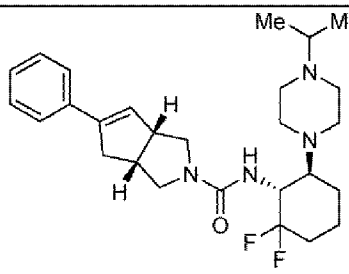
実施例１５：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１６：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１７：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

[0115] 実施例５及び実施例１０の化合物は、それぞれ異なる２種のジアステレオマーを含むジアステレオ混合物である。これらは不斉合成やキラルクロマトグラフィーによる分取も可能である。すなわち、それぞれ該２種のジアステレオマーを実質的に合成したといえる。

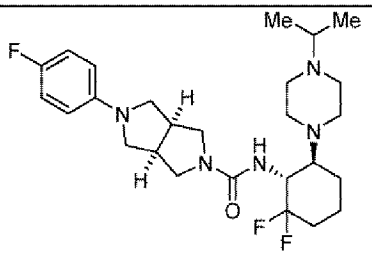
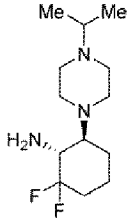
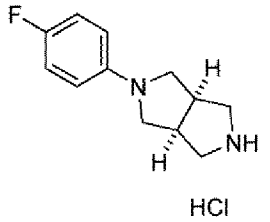
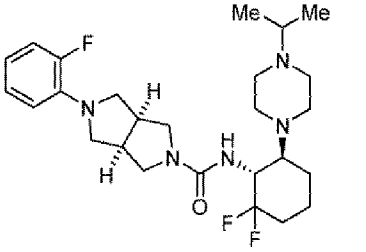
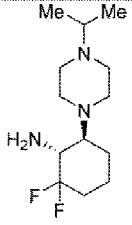
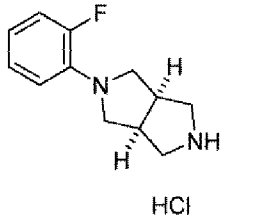
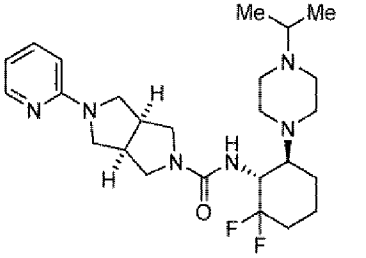
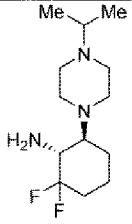
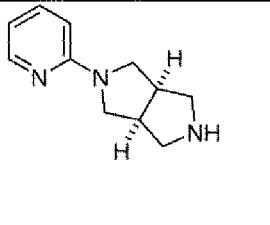
[表7]

実施例	ジアステレオマーの化学構造	化学名
５－Ａ		（１Ｓ，６Ｒ，８Ｓ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド
５－Ｂ		（１Ｒ，６Ｓ，８Ｒ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド
１０－Ａ		（３ａＳ，６ａＲ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３ａ，４，６ａ－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド
１０－Ｂ		（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３ａ，４，６ａ－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

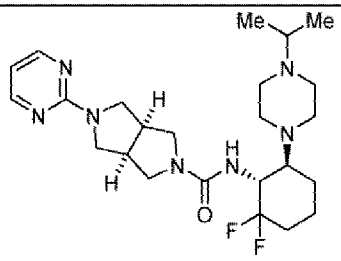
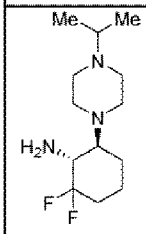
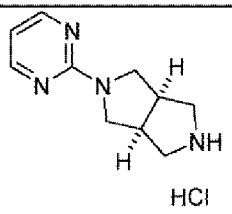
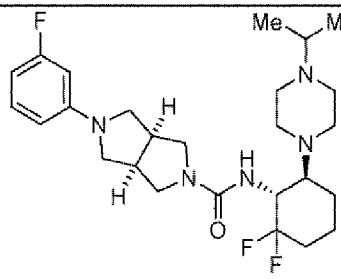
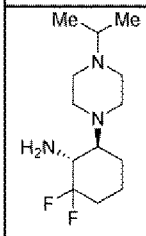
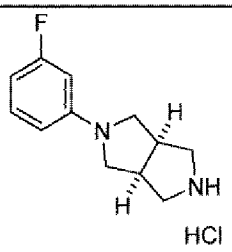
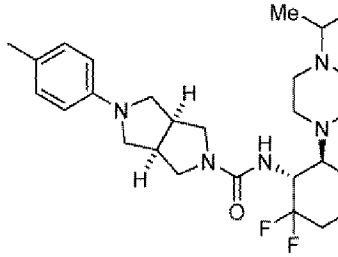
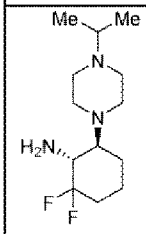
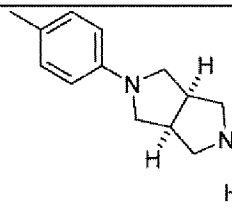
[0116] 実施例１８～３４：

実施例１に記載の原料Ａ及び原料Ｂに対応する化合物として、下記表に記載の文献既知品又は参考例の化合物を用いて、実施例１と同様の方法で、下記表に示す実施例１８～３４の化合物を製造した。

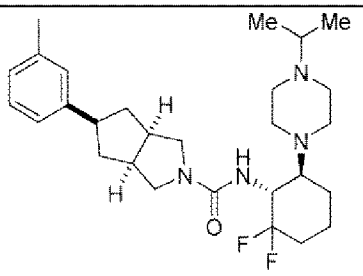
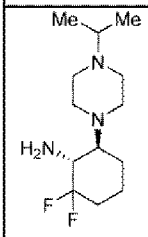
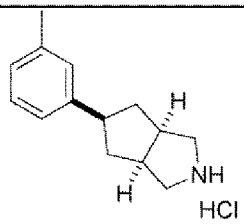
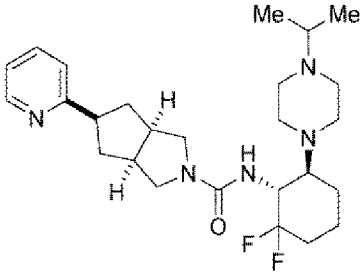
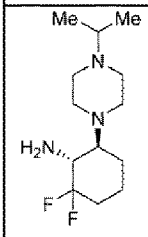
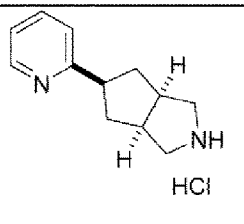
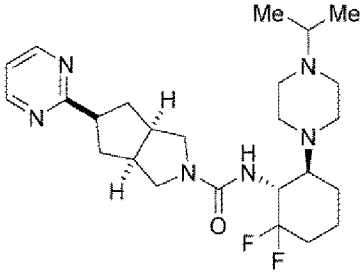
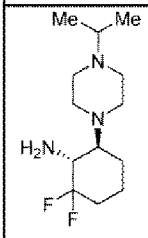
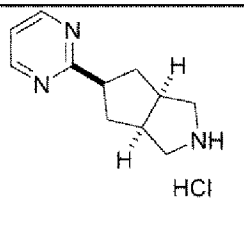
[表8]

<table>
<tr><td>実施例</td><td>構造式</td><td>原料A</td><td>原料B</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">スペクトルデータ</td></tr>
<tr><td>１８</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.97 (6H, d, J = 18.9 Hz), 1.44-1.23 (2H, m), 1.76-1.64 (1H, m), 1.81-1.78 (1H, m), 1.94-1.91 (1H, m), 2.17-2.15 (1H, m), 2.55-2.37 (8H, m), 2.75-2.73 (2H, m), 3.11-3.06 (2H, m), 3.23-3.19 (2H, m), 3.44-3.36 (2H, m), 3.54-3.49 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.46-6.45 (2H, m), 6.97-6.90 (2H, m).</td></tr>
<tr><td>１９</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１７
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.95 (6H, d, J = 58.5 Hz), 1.50-1.19 (2H, m), 1.86-1.59 (2H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 2.25-2.08 (1H, m), 2.55-2.27 (8H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 3.13-2.89 (2H, m), 3.39-3.25 (3H, m), 3.51-3.39 (1H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 4.20-4.01 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 23.8 Hz), 6.79-6.57 (2H, m), 7.05-6.84 (2H, m).</td></tr>
<tr><td>２０</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.95 (6H, d, J = 39.0 Hz), 1.47-1.20 (2H, m), 1.86-1.65 (2H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 2.54-2.26 (8H, m), 2.81-2.65 (2H, m), 3.16-3.00 (2H, m), 3.48-3.32 (4H, m), 3.80-3.68 (4H, m), 4.19-4.03 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 18.3 Hz), 6.37-6.29 (1H, m), 6.61-6.51 (1H, m), 7.48-7.39 (1H, m), 8.18-8.11 (1H, m).</td></tr>
</table>

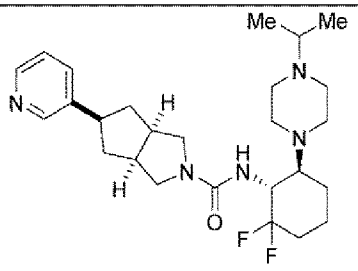
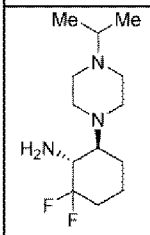
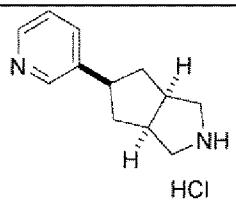
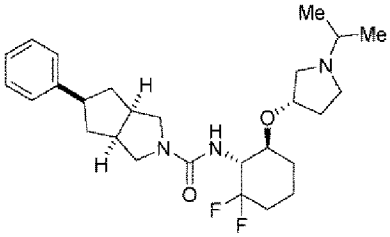
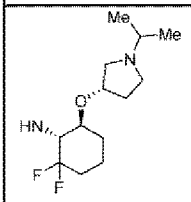
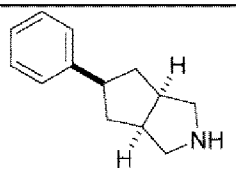
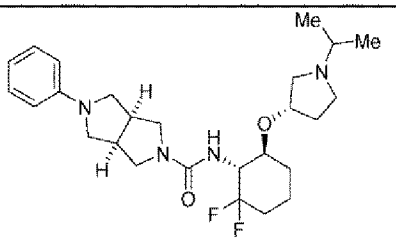
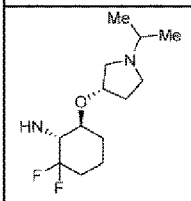
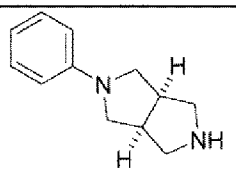
[表9]

<table>
<tr><td>２１</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.96 (6H, d, J = 33.5 Hz), 1.48-1.20 (2H, m), 1.86-1.68 (2H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.57-2.30 (8H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 3.46-3.32 (2H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.82-3.69 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 4.20-4.03 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 21.3 Hz), 6.50 (1H, t, J = 20.7 Hz), 8.31 (2H, d, J = 14.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>２２</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１８
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.97 (6H, d, J = 20.1 Hz), 1.47-1.21 (2H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.55-2.32 (8H, m), 2.78-2.68 (2H, m), 3.14-3.01 (2H, m), 3.27-3.19 (2H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.46-3.41 (1H, m), 3.59-3.53 (2H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 4.19-4.04 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 18.9 Hz), 6.24-6.18 (1H, m), 6.32-6.26 (1H, m), 6.42-6.34 (1H, m), 7.18-7.10 (1H, m).</td></tr>
<tr><td>２３</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.98 (6H, d, J = 21.3 Hz), 1.47-1.24 (2H, m), 1.86-1.62 (2H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.53-2.33 (8H, m), 2.78-2.68 (2H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 3.27-3.19 (2H, m), 3.39-3.30 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.58-3.50 (2H, m), 3.77-3.69 (2H, m), 4.19-4.04 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.47 (2H, d, J = 40.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 23.8 Hz).</td></tr>
</table>

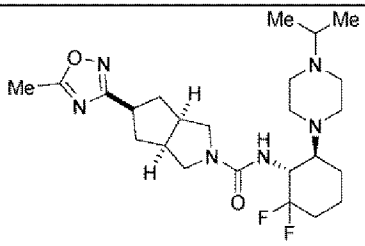
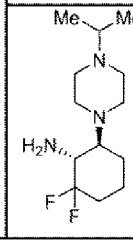
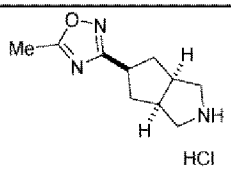
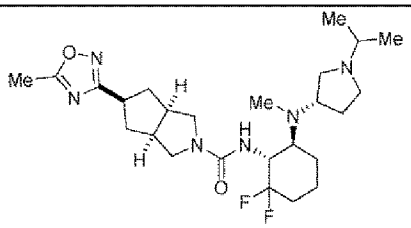
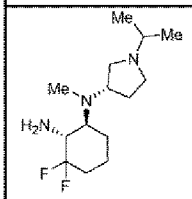
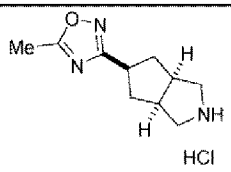
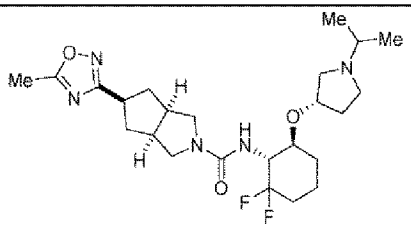
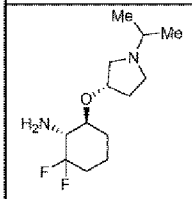
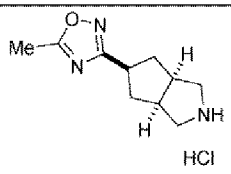
[表10]

<table>
<tr><td>２４</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例１９
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.89 (6H, d, J = 24.4 Hz), 1.42-1.16 (2H, m), 1.57-1.46 (2H, m), 1.79-1.57 (2H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.53-2.16 (13H, m), 2.78-2.64 (4H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 3.36-3.27 (2H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 4.14-4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 18.9 Hz), 7.01-6.91 (3H, m), 7.14-7.07 (1H, m).</td></tr>
<tr><td>２５</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２０
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.19-0.81 (6H, m), 1.48-1.23 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.90-1.64 (4H, m), 2.03-1.88 (1H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.69-2.29 (9H, m), 2.92-2.74 (4H, m), 3.49-3.27 (3H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 4.22-4.03 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 22.5 Hz), 7.14-7.06 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 8.56-8.47 (1H, m).</td></tr>
<tr><td>２６</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２１
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.18-0.93 (6H, m), 1.48-1.23 (2H, m), 1.87-1.48 (3H, m), 2.00-1.87 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 2.34-2.23 (2H, m), 2.93-2.34 (8H, m), 3.07-2.93 (2H, m), 3.35-3.22 (2H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 3.74-3.58 (3H, m), 4.20-4.06 (1H, m), 4.33-4.24 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 8.68-8.63 (2H, m).</td></tr>
</table>

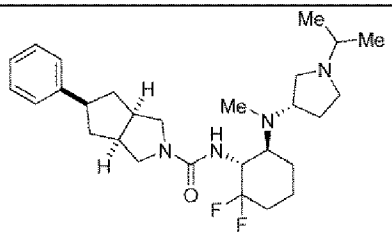
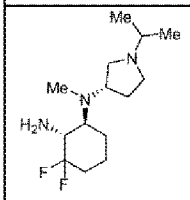
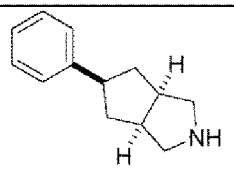
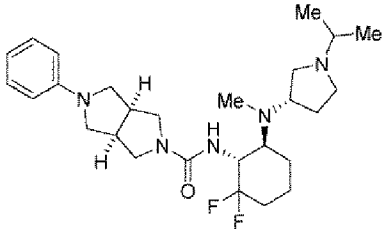
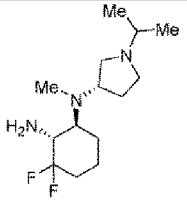
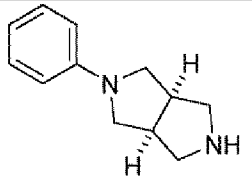
[表11]

<table>
<tr><td>２７</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２２

HCl</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.12-0.88 (6H, m), 1.48-1.21 (2H, m), 1.88-1.51 (5H, m), 1.99-1.88 (1H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 2.68-2.32 (9H, m), 2.92-2.71 (4H, m), 3.24-3.09 (1H, m), 3.46-3.35 (2H, m), 3.68-3.53 (2H, m), 4.22-4.05 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 23.2 Hz), 7.25-7.17 (1H, m), 7.59-7.48 (1H, m), 8.52-8.40 (2H, m).</td></tr>
<tr><td>２８</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.32-1.49 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.64-1.78 (3H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.28-2.38 (4H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.32 (1H, dd, J = 9.8, 3.1 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 10.1, 3.4 Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 4.07-4.25 (2H, m), 4.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m).</td></tr>
<tr><td>２９</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>文献既知品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.01 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.30-1.47 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.96-3.11 (3H, m), 3.13-3.26 (3H, m), 3.32 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 10.4, 4.3 Hz), 3.49-3.57 (2H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 4.05-4.22 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.53 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.20 (2H, dd, J = 8.6, 7.6 Hz).</td></tr>
</table>

[表12]

<table>
<tr><td>３０</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２３

HCl</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.44 (2H, m), 1.60-1.86 (4H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.26-2.58 (10H, m), 2.52 (3H, s), 2.66-2.85 (4H, m), 3.26-3.41 (3H, m), 3.55-3.64 (2H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.24 (1H, d, J = 8.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>３１</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２３

HCl</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.08 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.21-1.46 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.86 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.09-2.23 (5H, m), 2.25-2.65 (6H, m), 2.68-2.98 (4H, m), 3.13-3.41 (4H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 8.5 Hz).</td></tr>
<tr><td>３２</td><td></td><td>文献既知品
</td><td>参考例２３

HCl</td></tr>
<tr><td colspan="4">^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.31-1.48 (2H, m), 1.63-1.84 (5H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.27-2.40 (4H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62-2.72 (1H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.27-3.40 (3H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.06-4.23 (2H, m), 4.28 (1H, d, J = 9.2 Hz).</td></tr>
</table>

[表13]

３３		文献既知品 	文献既知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.08 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.21-1.46 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.86 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.09-2.23 (5H, m), 2.25-2.65 (6H, m), 2.70-2.90 (4H, m), 3.06-3.19 (1H, m), 3.23-3.40 (3H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12-7.31 (5H, m).		
３４		文献既知品 	文献既知品 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.00 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.14-1.46 (3H, m), 1.49-1.95 (4H, m), 2.05-2.32 (6H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.29-3.56 (4H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.16-7.23 (2H, m).		

[0117] 以下に実施例１８～３４の化合物名を記載する。

実施例１８：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例１９：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２０：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオ

ロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２１：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２２：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２３：（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２４：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２５：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２６：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２７：（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジ

フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２８：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例２９：（３aR，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３０：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３１：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３２：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３３：（３aR，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシク

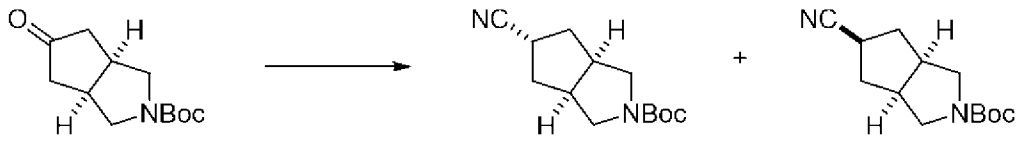
ロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

実施例３４：（３aR，６aS）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド

[0118] 参考例１：

ｔｅｒｔ－ブチル　（３aR，５s，６aS）－５－シアノヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（化合物２）及びｔｅｒｔ－ブチル　（３aR，５r，６aS）－５－シアノヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（化合物３）

[化25]



1　　2　　3

[0119]　化合物１（３３１ｍｇ）の１，２－ジメトキシエタン（６．７ｍＬ）／エタノール（０．６７ｍＬ）溶液にｐ－トルエンスホニルメチルイソシアニド（３７３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブトキシカリウム（３９６ｍｇ）を０℃で加え、４０℃にて４時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物２（８０ｍｇ）及び表題化合物３（５９．４ｍｇ）を得た。

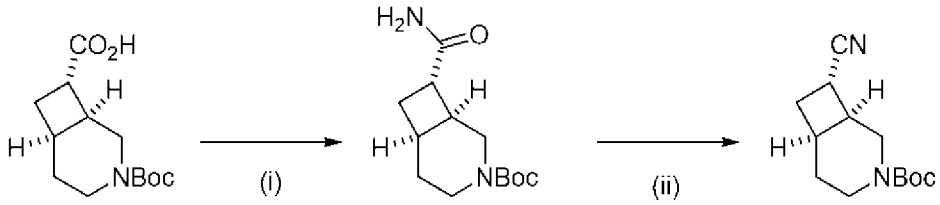
化合物２：LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):237/0.89

化合物３：LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 237/0.88

[0120] 参考例２：

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，６Ｒ，８Ｓ）－８－シアノ－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキシレート

[化26]



4 5 6

[0121] 工程（ｉ）：

化合物４（６００ｍｇ）のクロロホルム（７．８ｍＬ）溶液にクロロギ酸イソブチル（３５２μＬ）とトリエチルアミン（３９３μＬ）を０℃で加え、２時間攪拌した。その後、反応液にアンモニア水を０℃で加え、室温まで昇温して１時間攪拌した後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物５（３７２ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):255/0.72

[0122] 工程（ｉｉ）：

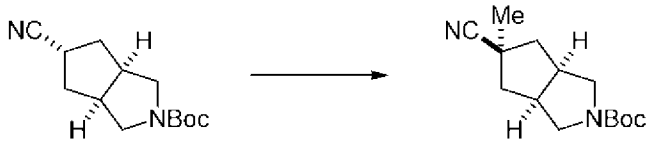
化合物５（３６４ｍｇ）とジイソプロピルエチルアミン（０．６３ｍＬ）のクロロホルム（６ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．２７ｍＬ）を０℃で加え、１時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物６（３２０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):237/0.93

[0123] 参考例３：

ｔｅｒｔ－ブチル　（３aR，５r，６aS）－５－シアノ－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート

[化27]



2 7

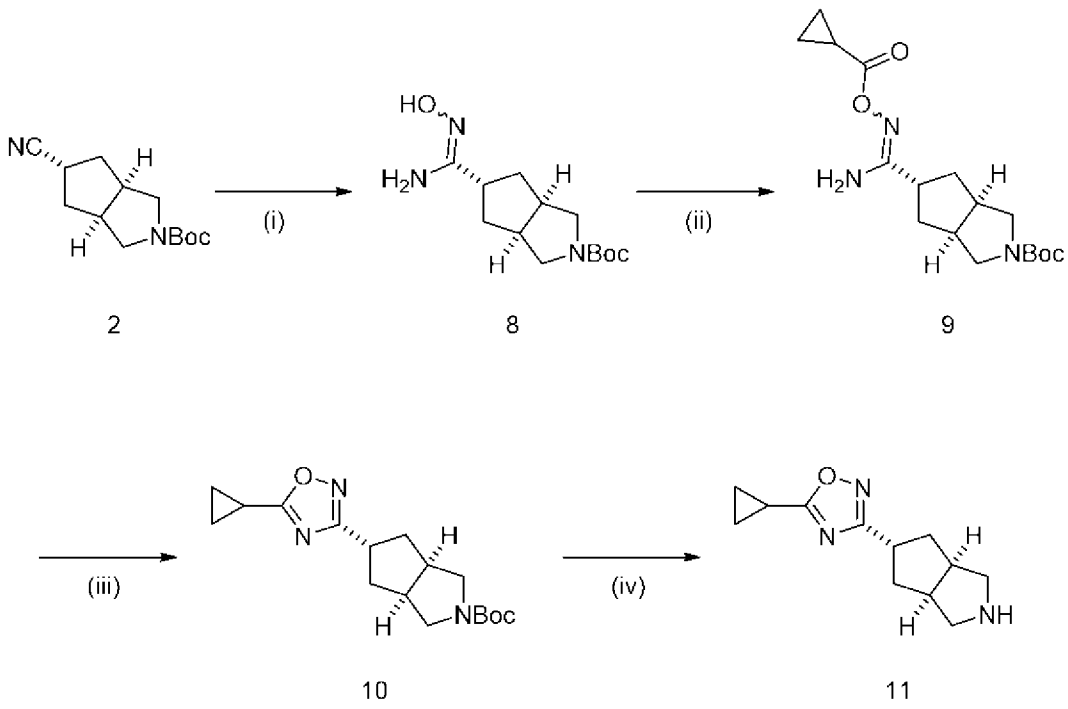
化合物２（２．０５ｇ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液をリチウムジイソプロピルアミド（１．０９Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液、１６ｍＬ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液に－７８℃でゆっくり滴下し、滴下後１．５時間攪拌した。次にヨードメタン（２．７ｍＬ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を－７８℃で加え、０℃に昇温後２時間攪拌した。反応液に１Ｍの硫酸水素カリウム水溶液を加え室温に昇温し、ヘキサンで抽出を行った。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物７（０．８ｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):251/0.93

[0124] 参考例４：

（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

[化28]



2 8 9

10 11

[0125] 工程（ｉ）：

化合物２（７．３ｇ）のエタノール（６２ｍＬ）溶液に５０％ヒドロキシルアミン水溶液（２０ｍＬ）を加え、７０℃にて１１時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水（１２０ｍＬ）を加えトルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して化合物８（４．６ｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):270/0.52

[0126] 工程（ｉｉ）：

氷浴下、化合物８（１．４７ｇ）、シクロプロパンカルボン酸（０．４９３ｇ）、ＨＡＴＵ（２．２８ｇ）及びＴＨＦ（１１ｍＬ）の混合物にトリエチルアミン（３．８０ｍＬ）をゆっくり滴下し、室温で１２時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチル（１１ｍＬ）を加え、水（１１ｍＬ）、飽和食塩水（１１ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物９（３．７１ｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):338/0.82

[0127] 工程（ｉｉｉ）：

化合物９（４００ｍｇ）、ＤＢＵ（１７７μＬ）、トルエン（２．２ｍＬ）及びアセトニトリル（０．７４１ｍＬ）の混合物を加熱還流下、１時間攪拌した。室温に冷却後、水で洗浄後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物１０（１０６ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min):320/1.04

[0128] 工程（ｉｖ）：

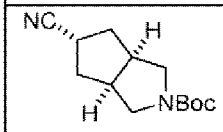
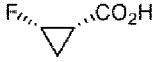
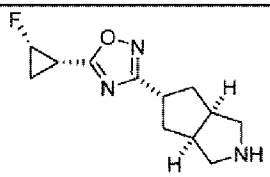
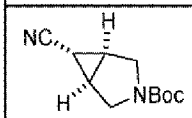
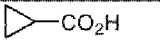
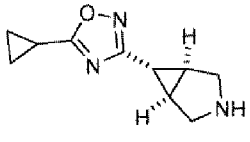
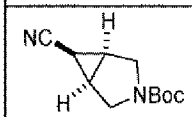
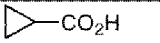
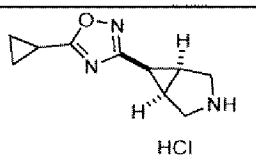
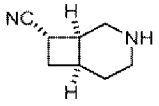
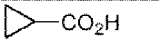
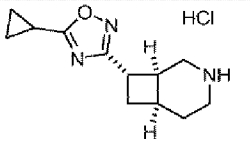
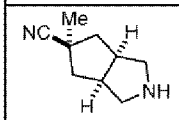
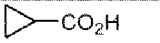
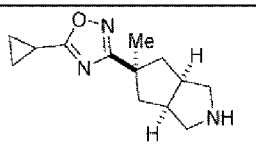
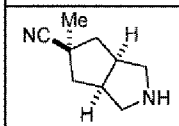
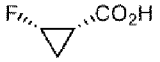
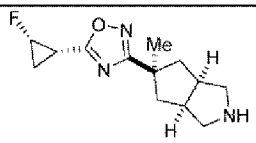
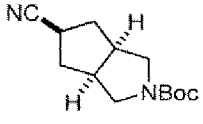
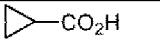
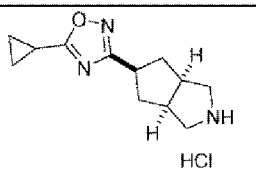
化合物１０（８８０ｍｇ）のトルエン溶液（２．８ｍＬ）にトリフルオロ酢酸（１．６ｍＬ）を加えて終夜攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮して、トルエン（２．７６ｍＬ）／アセトニトリル（０．９ｍＬ）と炭酸ナトリウム（２．９２ｇ）を加え、１時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧濃縮して、表題化合物１１（６９０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 220/0.39

[0129] 参考例５～１１：

参考例４における工程（ｉｉ）のシクロプロパンカルボン酸の代わりに、下記表に記載のカルボン酸Ｂを用いて、上記参考例４記載の方法に準じ、下記表に示す参考例５を合成し、また、参考例４における工程（ｉ）の原料（化合物２）と工程（ｉｉ）のシクロプロパンカルボン酸の代わりに、それぞれ対応する原料Ａとカルボン酸Ｂを用いて、上記参考例４記載の方法に準じ、下記表に示す参考例６～１１の化合物を合成した。

[表14]

参考例	原料A	カルボン酸B	化学構造式	機器分析データ
5	参考例１  2	市販品 		LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：238/0.39
6	文献既知品 	市販品 	 HCl	LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：192/0.45
7	文献既知品 	市販品 	 HCl	LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：192/0.34
8	参考例２  6	市販品 	 HCl	LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：220/0.49
9	参考例３  7	市販品 		LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：234/0.56
１０	参考例３  7	市販品 		LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：252/0.54
１１	参考例１  3	市販品 	 HCl	LCMS：[M+H]$^+$/Rt(min)：220/0.48

[0130] 以下に参考例５～１１の化合物名を記載する。

参考例５：（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

参考例６：（１Ｒ，５Ｓ，６r）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン一塩酸塩

参考例７：（１Ｒ，５Ｓ，６s）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン一塩酸塩

参考例８：（１Ｓ，６Ｒ，８Ｓ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン一塩酸塩

参考例９：（３aR，５r，６aS）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－５－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

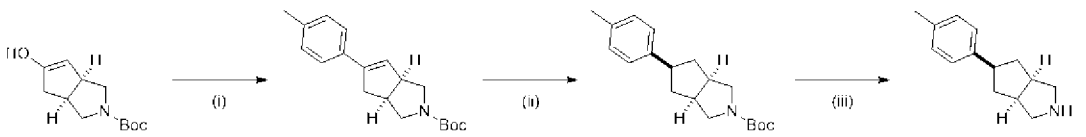
参考例１０：（３aR，５r，６aS）－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－５－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

参考例１１：（３aR，５r，６aS）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

[0131] 参考例１２：

（３aR，５r，６aS）－５－（４－メチルフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール

[化29]



12 13 14 15

[0132] 工程（ｉ）：

化合物１２（３２６ｍｇ）の１，２－ジメトキシエタン（３．２ｍＬ）溶液に４－メチルフェニルボロン酸（１４９ｍｇ）と炭酸カリウム水溶液（０

．４５６ｍｌ、２Ｍ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（２１１ｍｇ）を室温で加え、８０℃にて１１時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物１３（１３９ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 300/2.313（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0133] 工程（ｉｉ）：

化合物１３（１３９ｍｇ）のメタノール（３．９ｍＬ）溶液に水酸化パラジウム―活性炭素（２６．１ｍｇ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、ろ液を濃縮して化合物１４（９８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 302/2.346（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0134] 工程（ｉｉｉ）：

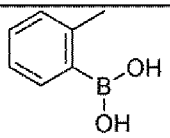
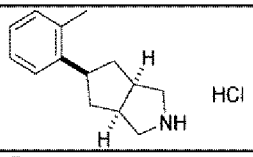
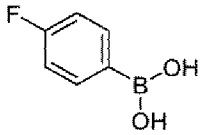
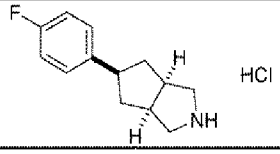
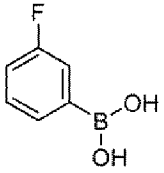
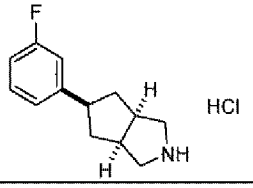
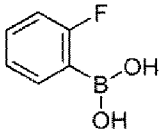
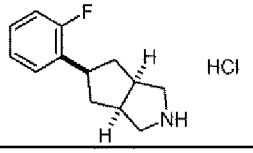
化合物１４（９８ｍｇ）のクロロホルム（０．３３ｍＬ）溶液にＴＦＡ（０．１２５ｍＬ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応終了後、３Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物１５（２９．５ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 202/1.481（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0135] 参考例１３～１６：

参考例１２における工程（ｉ）の４－メチルフェニルボロン酸の代わりに、それぞれ対応する原料Ｃを用いて、上記参考例１２記載の方法に準じ、下記表に示す参考例１３～１６の化合物を合成した。

[表15]

参考例	原料C	化学構造式	機器分析データ
１３			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 202/1.409 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)
１４			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.423 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)
１５			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.448 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)
１６			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 206/1.454 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)

[0136] 参考例１３：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（２－メチルフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

参考例１４：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

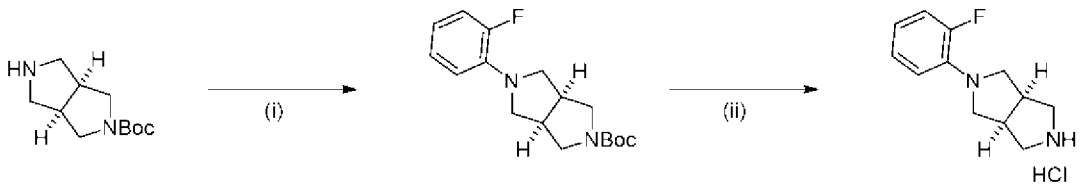
参考例１５：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（３－フルオロフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

参考例１６：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（２－フルオロフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

[0137] 参考例１７：

（３ａＲ，６ａＳ）－２－（２－フルオロフェニル）オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール一塩酸塩

[化30]



16 17 18

[0138] 工程（ｉ）：

化合物１６（４１３ｍｇ）のトルエン（６．８ｍＬ）溶液に１－ブロモ－２－フルオロベンゼン（３０９ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（４２４ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（１２９ｍｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－ビフェニルホスフィン（４２．２ｍｇ）を室温で加え、９０℃にて３０分攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物１７（２７０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 307/2.15（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0139] 工程（ｉｉ）：

化合物１７（３０５ｍｇ）のクロロホルム溶液（４ｍｌ）に塩酸（４Ｍシクロペンチルメチル溶液、１．２ｍｌ）を加えて室温下２．５時間攪拌した。その後反応溶液を濃縮し、表題化合物１８（２８７ｍｇ）を得た。

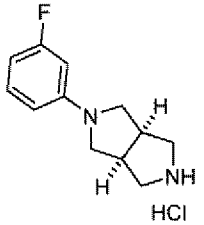
LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 207/1.28（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0140] 参考例１８：

（３ａＲ，６ａＳ）－２－（３－フルオロフェニル）オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール一塩酸塩

参考例１７における工程（ｉ）の１－ブロモ－２－フルオロベンゼンの代わりに、１－ブロモ－３－フルオロベンゼンを用いて、上記参考例１７記載の方法に準じ、下記表に示す参考例１８の化合物を合成した。

[表16]

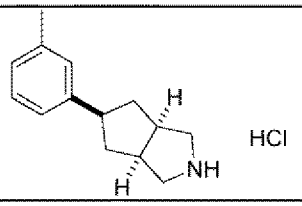
参考例	化学構造式	機器分析データ
１８		LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 207/1.34（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0141] 参考例１９：

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（３－メチルフェニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

参考例１２における工程（ｉ）の４－メチルフェニルボロン酸の代わりに、３－メチルフェニルボロン酸を用いて、上記参考例１２記載の方法に準じ、下記表に示す参考例１９の化合物を合成した。

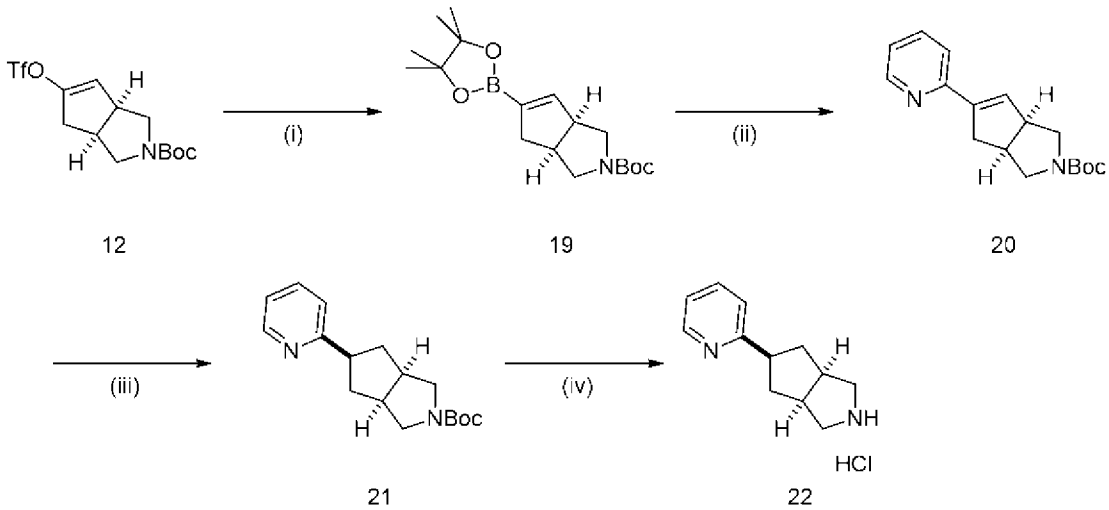
[表17]

参考例	化学構造式	機器分析データ
１９		LCMS：[M+H]⁺/Rt(min)：202/1.57(Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)

[0142] 参考例２０：

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

[化31]



[0143] 工程（ｉ）：

化合物１２（３．０４ｇ）の１，４－ジオキサン（２８．４ｍＬ）溶液にビス（ピナコラート）ジボロン（２．５９ｇ）と酢酸カリウム（２．５１ｇ

）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２７８ｍｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（１８９ｍｇ）を室温で加え、８０℃にて８時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物１９（２．８２ｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 672/1.158

[0144] 工程（ｉｉ）：

化合物１９（２９３ｍｇ）の１，２－ジメトキシエタン（３．６ｍＬ）溶液に２－ブロモピリジン（１１５ｍｇ）と炭酸カリウム水溶液（０．７２８ｍｌ、２Ｍ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１６８ｍｇ）を室温で加え、８０℃にて２時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物２０（１３０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 287/1.46（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0145] 工程（ｉｉｉ）：

化合物２０を用いて参考例１２の工程（ｉｉｉ）と同様な方法にて化合物２１を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 289/1.49（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0146] 工程（ｉｖ）：

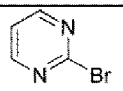
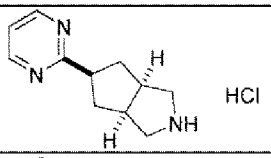
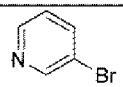
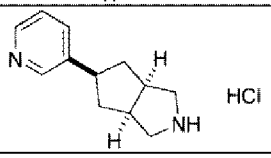
化合物２１を用いて参考例１７の工程（ｉｉ）と同様な方法にて表題化合物２２を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 189/0.778（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

[0147] 参考例２１及び２２：

参考例１９における工程（ｉｉ）の２－ブロモピリジンの代わりに、それぞれ対応する原料Ｄを用いて、上記参考例１９記載の方法に準じ、下記表に示す参考例２１及び２２の化合物を合成した。

[表18]

参考例	原料D	化学構造式	機器分析データ
２１			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 190/0.495 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)
２２			LCMS: [M+H]+/Rt (min): 189/0.344 (Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ)

[0148] 以下に参考例２１及び２２の化合物名を記載する。

参考例２１：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（ピリミジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

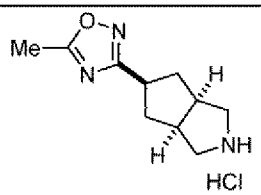
参考例２２：（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（ピリジン－３－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

[0149] 参考例２３：

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール一塩酸塩

参考例４における工程（ｉ）の原料（化合物２）の代わりに参考例１の化合物、工程（ｉｉ）のシクロプロパンカルボン酸とＨＡＴＵの代わりに塩化アセチルを用いて、上記参考例４記載の方法に準じ、下記表に示す参考例２３の化合物を合成した。

[表19]

参考例	化学構造式	機器分析データ
２３		LCMS: $[M+H]^+$/Rt(min): 194/0.499

[0150] 試験例１：オレキシン２型受容体アゴニスト活性の測定

ＣＨＯ細胞にヒトオレキシン２型受容体及びapoaequorinを一過的に発現さ

せ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は３８４ウェルプレートに２，０００ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌで播き、１６～２２時間培養した。プレートを室温に戻した後、Coelenterazine hcp（終濃度：１μＭ）を加え室温で２時間静置したのち、Orexin A（株式会社ペプチド研究所、Ｌｏｔ．６７１００９）又は被験化合物を添加しＦＤＳＳ７０００（浜松ホトニクス社製）で細胞の発光量を測定した。なお、Orexin A及び被験化合物はＤＭＳＯに溶解し（終濃度０．１％）、ｂｕｆｆｅｒ（Ｈａｎｋｓ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．１％ＢＳＡ）で希釈した。また、被験化合物のオレキシン２型受容体作動性はOrexin A（１００ ｐＭ）処置時の発光値を１００％とし、その相対値として算出した。

[0151] 試験結果：

実施例で得られた化合物について、オレキシン２型受容体作動性を測定した結果、本発明化合物がオレキシン２型受容体に対して作動作用を示すことが観察された。実施例で得られた化合物の１０μＭにおけるオレキシン２型受容体作動性を、Orexin A（１００ ｐＭ）処置時の発光値を１００％とした場合の相対値を下記表に示す。

[表20]

実施例	作動性（%）	実施例	作動性（%）
1	375	12	492
2	275	13	466
3	217	14	446
4	15	15	511
5	79	16	491
6	282	17	315
7	328		
8	423		
9	424		
10	450		
11	477		

[0152] 試験例２：オレキシン２型受容体アゴニスト活性の測定

ＣＨＯ細胞にヒトオレキシン２型受容体及びapoaequorinを一過的に発現させ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は３８４ウェルプレートに２，０００ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌで播き、１６～２２時間培養した。プレートを室温に戻した後、Coelenterazine hcp（終濃度：１μＭ）を加え室温で２時間静置したのち、Orexin A（株式会社ペプチド研究所、Ｌｏｔ．７１１１０１）又は被験化合物を添加しＦＤＳＳ７０００（浜松ホトニクス社製）で細胞の発光量を測定した。なお、Orexin A及び被験化合物はＤＭＳＯに溶解し（終濃度０．１％）、ｂｕｆｆｅｒ（Ｈａｎｋｓ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．１％ＢＳＡ）で希釈した。また、被験化合物のオレキシン２型受容体作動性はOrexin A（１００ ｐＭ）処置時の発光値を１００％とし、その相対値として算出した。

[0153] 試験結果：

実施例で得られた化合物について、オレキシン２型受容体作動性を測定した結果、本発明化合物がオレキシン２型受容体に対して作動作用を示すことが観察された。実施例で得られた化合物の１０μＭにおけるオレキシン２型受容体作動性を、Orexin A（１００ ｐＭ）処置時の発光値を１００％とした場合の相対値を下記表に示す。

[表21]

実施例	作動性（%）	実施例	作動性（%）
18	374	27	348
19	390	28	400
20	345	29	393
21	368	30	374
22	399	31	252
23	404	32	345
24	414	33	343
25	396	34	341
26	345		

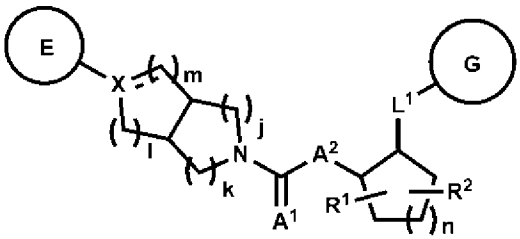
産業上の利用可能性

[0154] 本発明の化合物は、オレキシン２型受容体に対して強い作動活性を示し、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症等の疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



(1)

[式中、

R^1及びR^2は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{3}Ｒ^4、カルボキシ基、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－Ｒ^5、置換されていてもよいC_{1-4}アルキル、又は置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシを表し、またR^1及びR^2は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、R^1及びR^2が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いにC_{1-6}アルキレンを介して結合して縮合環又は架橋環を形成してもよく；

R^3及びR^4は、各々独立して、水素原子又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

R^5は、置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

－Ｌ^1－環Ｇは、－環Ｇ、－ＣＨ$_2$－環Ｇ（該ＣＨ$_2$は１以上の同一又は異なるC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）、－ＮＲ^6－環Ｇ、－Ｃ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＯＣ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＳＯ－環Ｇ、－ＳＯ$_2$－環Ｇ、－Ｓ－環Ｇ、又は－Ｏ－環Ｇを表し；

R^6は、水素原子又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

ｎは、１又は２の整数であり；

環Ｇは、置換されていてもよいC_{6-10}芳香族炭素環基、置換されていてもよい５～１０員の芳香族複素環基、置換されていてもよいＣ

$_{3-6}$飽和炭素環基、又は置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環基を表し；

A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A^2は、酸素原子又は－ＮＨ－を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

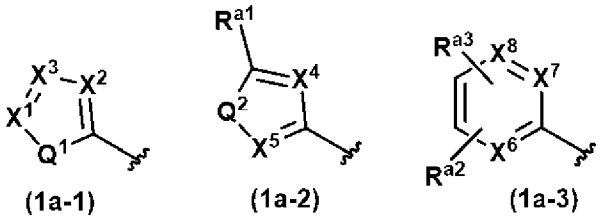
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

Ｘは、－ＣＲ^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよいC_{1-4}アルキルを表し；

環Ｅは、下記式（１ａ－１）、（１ａ－２）、又は（１ａ－３）：

[化2]



(1a-1) (1a-2) (1a-3)

［式中、

X^1～X^8は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

Q^1及びQ^2は、酸素原子又は－ＮＲ^{a5}－を表し；

R^{a1}～R^{a5}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されてい

てもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またR^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれもCR^{a4}の場合、２つのR^{a4}とそれらに結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す］

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項2］ R^1～R^7における、「置換されていてもよいC_{1-4}アルキル」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルであり、「置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキルであり、

環GのC_{6-10}芳香族炭素環基、５～１０員の芳香族複素環基、C_{3-6}飽和炭素環基、及び４～１０員の飽和複素環基における置換可能な置換基が、各々独立して、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同

一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、及びC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される１以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の２つがC_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、請求項１の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

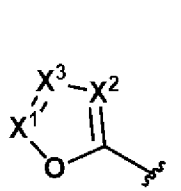
[請求項3] R^1～R^7における「置換されていてもよいC_{1-4}アルキル」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシであり、「置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ」における置換可能な置換基が、各々独立して、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子であり、

環GのC_{6-10}芳香族炭素環基、５～１０員の芳香族複素環基、C_{3-6}飽和炭素環基、及び４～１０員の飽和複素環基における置換可能な置換基が、各々独立して、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、及

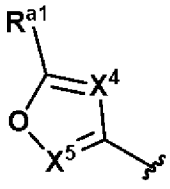
びＣ$_{3-7}$シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）からなる群から選択される１以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の２つがＣ$_{1-6}$アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、請求項１又は２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項4] 環Ｅが、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

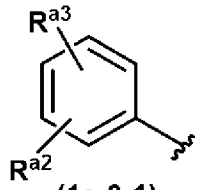
[化3]



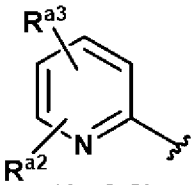
(1a-1-1)



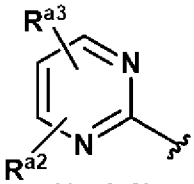
(1a-2-1)



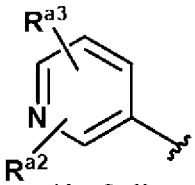
(1a-3-1)



(1a-3-2)



(1a-3-3)



(1a-3-4)

［式中、

Ｘ^{1}～Ｘ^{5}は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

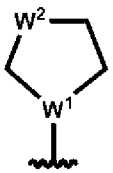
Ｒ^{a1}～Ｒ^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（該

シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、R^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

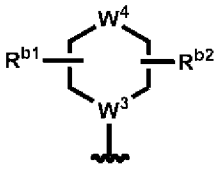
を表す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項5］　環Ｇが、下記式（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

［化4］



(1b-1)



(1b-2)

［式中、

W^1及びW^3は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{b3}－を表し；

W^2及びW^4は、各々独立して、－NR^{b4}－、酸素原子、又は－$CR^{b5}R^{b6}$－を表し；

R^{b1}～R^{b6}は、各々独立して、水素原子、－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子またはC_{1-4}アルキルで置換されて

いてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、またR^{b1}及びR^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、R^{b1}及びR^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく；

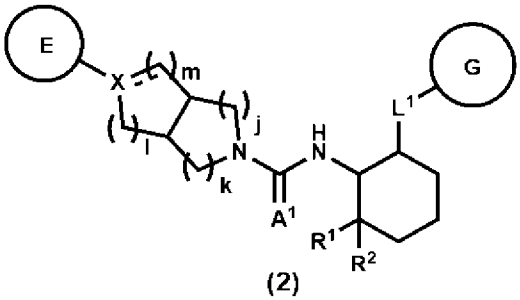
R^{b7}及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基で置換されていてもよい）、５～１０員の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、

ここで、R^{b1}～R^{b6}が－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}である場合、R^{b7}及びR^{b8}は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に３～７員の含窒素飽和複素環を形成してもよい］

を表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項6］　式（２）：

［化5］



(2)

［式中、

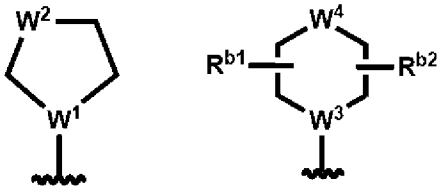
R^1及びR^2は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{3-7}シクロアルキル置換されていてもよい）を表し；

－L^1－環Ｇは、－環Ｇ、－CH_2－環Ｇ（該CH_2は１以上の同一又は異なるC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）、－NR^6－環Ｇ、－Ｃ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＯＣ（＝Ｏ）－環Ｇ、－ＳＯ－環Ｇ、－SO_2－環Ｇ、－Ｓ－環Ｇ、又は－Ｏ－環Ｇを表し；

R^6は、各々独立して、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

[化6]



(1b-1) (1b-2)

[式中、

W^1及びW^3は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{b3}－を表し；

W^2及びW^4は、各々独立して、－NR^{b4}－、酸素原子、又は－$CR^{b5}R^{b6}$－を表し；

R^{b1}～R^{b6}は、各々独立して、水素原子、－N（R^{b7}）R^{b8}、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子またはC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、またR^{b1}及びR^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、R^{b1}及びR^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく；

R^{b7}及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルキルで置換されていてもよく、該C_{1-4}アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基で置換されていてもよい）、５～１０員の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、

ここで、R^{b1}～R^{b6}が－Ｎ（R^{b7}）R^{b8}である場合、R^{b7}及びR^{b8}は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に３～７員の含窒素飽和複素環を形成してもよい］

を表し；

A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

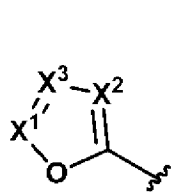
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

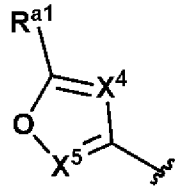
Ｘは、－ＣＲ^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

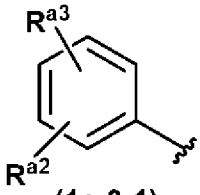
R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

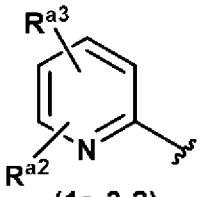
環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

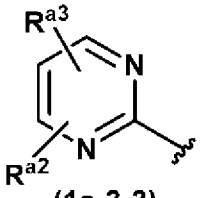
[化7]

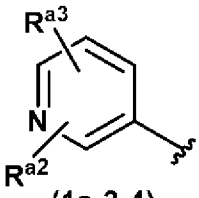

(1a-1-1)


(1a-2-1)


(1a-3-1)


(1a-3-2)


(1a-3-3)


(1a-3-4)

[式中、

X^1～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またR^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合

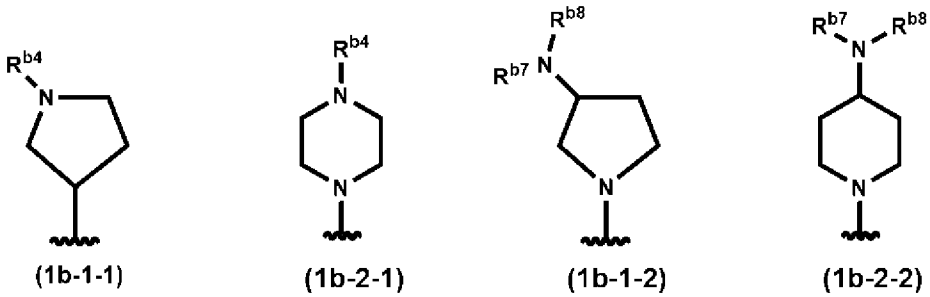
してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］を表す、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項7］　R^1及びR^2が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

L^1が、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇが、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

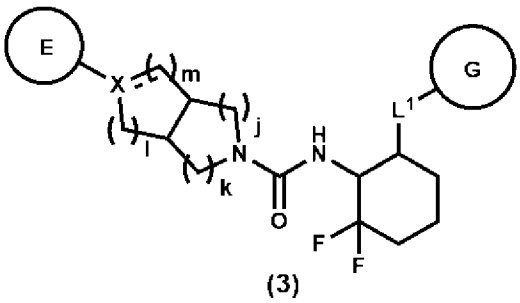
［化8］



［式中、R^{b4}、R^{b7}、及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］を表す、請求項６に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項8］　式（３）：

[化9]



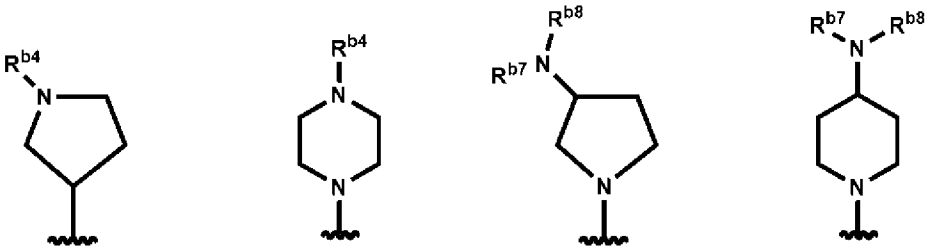
(3)

[式中、

L^1は、単結合又は酸素原子を表し；

環Gは、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

[化10]



(1b-1-1) (1b-2-1) (1b-1-2) (1b-2-2)

[式中、R^{b4}、R^{b7}、及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す]

を表し；

ｊ、ｋ、ｌ、及びｍは、各々独立して、０、１、又は２の整数であり；

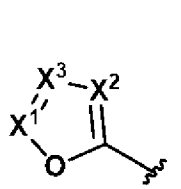
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

Ｘは、－ＣＲ^7－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

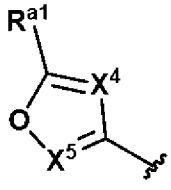
R^7は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

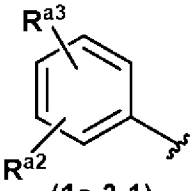
[化11]



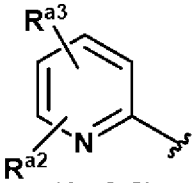
(1a-1-1)



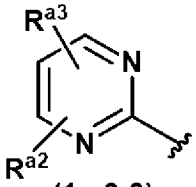
(1a-2-1)



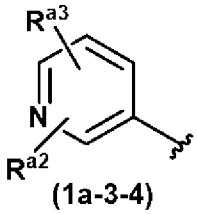
(1a-3-1)



(1a-3-2)



(1a-3-3)



(1a-3-4)

［式中、

Ｘ^{1}～Ｘ^{5}は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

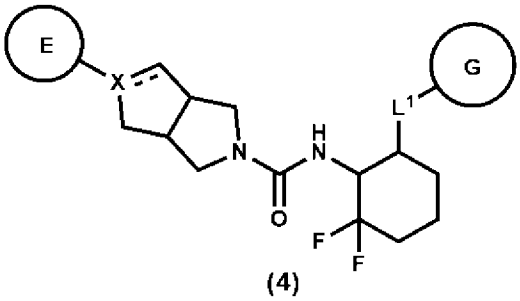
Ｒ^{a1}～Ｒ^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていて

もよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、またR^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項9］　式（４）：

［化12］



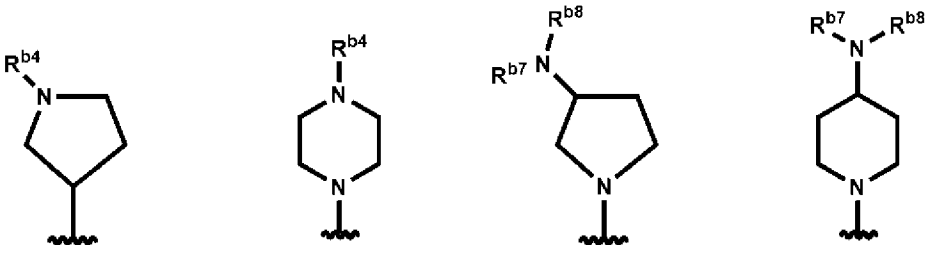
(4)

［式中、

L^1は、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－１－２）、又は（１ｂ－２－２）：

［化13］



(1b-1-1)　(1b-2-1)　(1b-1-2)　(1b-2-2)

［式中、R^{b4}、R^{b7}、及びR^{b8}は、各々独立して、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表し；

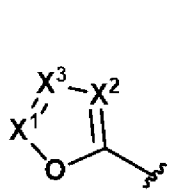
破線部分は、単結合又は二重結合を表し；

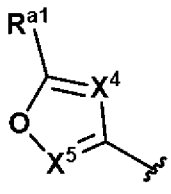
Ｘは、－ＣＲ^{7}－、窒素原子、又は炭素原子を表し；

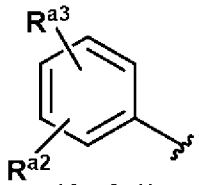
Ｒ^{7}は、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、又はＣ$_{3-7}$シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

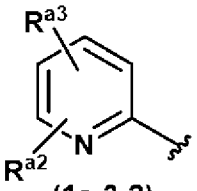
環Ｅは、下記式（１ａ－１－１）、（１ａ－２－１）、（１ａ－３－１）、（１ａ－３－２）、（１ａ－３－３）、又は（１ａ－３－４）：

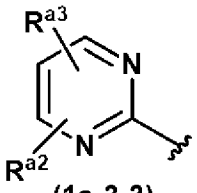
[化14]

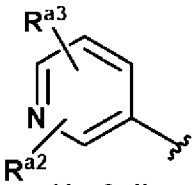

(1a-1-1)


(1a-2-1)


(1a-3-1)


(1a-3-2)


(1a-3-3)


(1a-3-4)

［式中、

Ｘ^{1}～Ｘ^{5}は、各々独立して、窒素原子又は－ＣＲ^{a4}－を表し；

Ｒ^{a1}～Ｒ^{a4}は、各々独立して（ＣＲ^{a4}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されてい

てもよい）、シアノ、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又は５～１０員の芳香族複素環基を表し、R^{a2}及びR^{a3}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、X^1及びX^3がいずれも－CR^{a4}－の場合、２つのR^{a4}とそれらが結合する炭素原子は共に、X^1、X^2及びX^3により構成される５員環と縮合する６員の炭素環を形成してもよい］

を表す、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項10］　環Ｅが、上記式（１ａ－２－１）又は（１ａ－３－１）：

［式中、

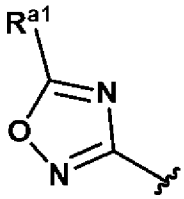
X^4～X^5は、各々独立して、窒素原子又は－CR^{a4}－を表し；

R^{a1}～R^{a4}は、各々独立して（CR^{a4}が複数存在する場合は、各R^{a4}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す］

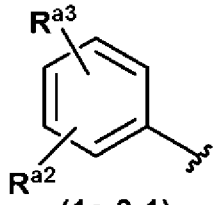
を表す、請求項９に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項11］　環Ｅが、下記式（１ａ－２－２）又は（１ａ－３－１）：

[化15]



(1a-2-2)



(1a-3-1)

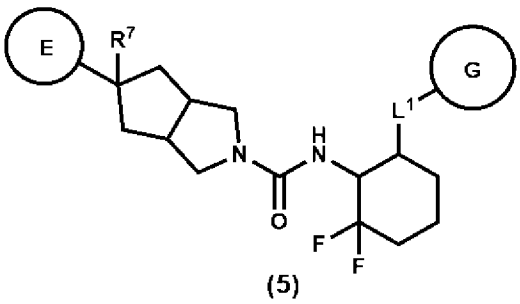
[式中、

R^{a1}～R^{a3}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す]

を表す、請求項９に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] 式（５）：

[化16]



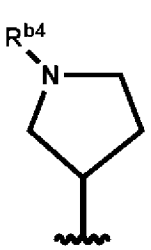
(5)

[式中、

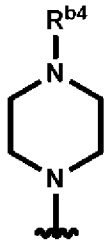
L^1は、単結合又は酸素原子を表し；

環Ｇは、下記式（１ｂ－１－１）又は（１ｂ－２－１）：

[化17]



(1b-1-1)



(1b-2-1)

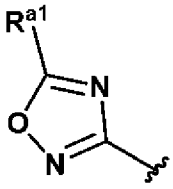
［式中、R^{b4}は、水素原子又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表し；

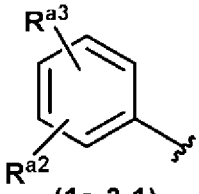
R^{7}は、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されていてもよい）を表し；

環Ｅは、下記式（１ａ－２－２）又は（１ａ－３－１）：

[化18]



(1a-2-2)



(1a-3-1)

［式中、R^{a1}～R^{a3}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、又はC_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す］

を表す］

で表される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその

製薬学的に許容される塩。

[請求項13] 環Ｇが、上記式（１ｂ－１－１）を表し、かつR^{b4}が、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-4}アルキルである、請求項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項14] 環Ｇが、上記式（１ｂ－２－１）を表し、かつR^{b4}が、水素原子又はC_{1-4}アルキル（該アルキルは、１又は２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す、請求項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^7が水素原子である、請求項１２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] 以下の化合物から選択される、請求項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド、

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－５－メチルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－

２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（１Ｓ，６Ｒ，８Ｓ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］

シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド、

（１Ｒ，６Ｓ，８Ｒ）－８－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－３－アザビシクロ［４．２．０］オクタン－３－カルボキサミド、

（３ａＳ，６ａＲ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３ａ，４，６ａ－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－フェニル－３，３ａ，４，６ａ－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（２－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６

－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（４－メチルフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（３－メチルフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオ

ロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－５－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，５Ｒ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロシクロペンタ［c］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド、

（３aＲ，６aＳ）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３

－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－フェニルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド。

[請求項17] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項18] ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療における使用のための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項19] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療薬。

[請求項20] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（例えば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病Ｃ型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠撹乱、睡

眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、ＲＥＭ 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群Ｘ 、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／ 泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ｉ障害、双極性ＩＩ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多

発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、又は外傷性脳障害の治療薬。

[請求項21] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬。

[請求項22] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシーの治療薬。

[請求項23] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、特発性過眠症の治療薬。

[請求項24] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、オレキシン２型受容体が関与する疾患を治療する方法。

[請求項25] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症を治療する方法。

[請求項26] オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療及び／又は予防に使用

するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項27] ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療及び／又は予防に使用するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項28] オレキシン２型受容体が関与する疾患の治療薬の製造における請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項29] ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬を製造するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項30] 請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬と、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群などの疾患の治療薬、又はパーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬に分類される薬剤から選択される少なくとも１種以上の薬剤とを組み合わせてなる医薬。

[請求項31] ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群などの疾患の治療薬、又はパーキンソン病もしくはレビー小体型認知症の治療薬に分類される薬剤から選択される少なくとも１種以上の薬剤と併用してオレキシン２型受容体が関与する疾患を治療するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/015863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; ***A61K 31/496***(2006.01)i; ***A61P 3/04***(2006.01)i; ***A61P 3/10***(2006.01)i; ***A61P 9/00***(2006.01)i; ***A61P 9/10***(2006.01)i; ***A61P 9/12***(2006.01)i; ***A61P 15/00***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 25/16***(2006.01)i; ***A61P 25/18***(2006.01)i; ***A61P 25/22***(2006.01)i; ***A61P 25/24***(2006.01)i; ***A61P 25/30***(2006.01)i; ***A61P 27/02***(2006.01)i; ***A61P 27/16***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***C07D 209/52***(2006.01)i; ***C07D 413/04***(2006.01)i

FI: C07D487/04 137; C07D209/52; A61K31/496; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/22; A61P25/30; A61P27/02; A61P27/16; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D413/04 CSP

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/04; A61K31/496; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/30; A61P27/02; A61P27/16; A61P35/00; A61P43/00; C07D209/52; C07D413/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/107023 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 03 June 2021 (2021-06-03) in particular, claims, examples	1-8, 17-31
A		9-16
Y	WERMUTH, C.G. Part III 構造活性相関研究の基礎. 第14章 環構造の変換. 最新 創薬化学 上巻. Technomics, Inc., 1998, pp. 273-296, (III. Primary Exploration of Structure-Activity Relationships. 14. Ring Transformations. The Practice of Medicinal Chemistry.) in particular, pp. 284, 285	1-8, 17-31
A		9-16

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 June 2023	**11 July 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/135306 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 August 2017 (2017-08-10)	1-31
A	WO 2007/025069 A2 (MERCK & CO., INC.) 01 March 2007 (2007-03-01)	1-31
P, A	WO 2022/250108 A1 (SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) 01 December 2022 (2022-12-01) particularly, claims, examples	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/015863

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2021/107023 A1	03 June 2021	US 2022/0081441 A1 in particular, claims, examples EP 4067344 A1 KR 10-2022-0106998 A CN 115003655 A	
WO 2017/135306 A1	10 August 2017	US 2019/0031611 A1 US 2020/0115399 A1 US 2017/0226137 A1 US 2019/0263843 A1 US 2022/0081399 A1 EP 3411358 A1 EP 3984994 A1 KR 10-2018-0103985 A CN 108884043 A CN 114181136 A	
WO 2007/025069 A2	01 March 2007	US 2009/0176789 A1 EP 1922071 A1 JP 2009-506061 A	
WO 2022/250108 A1	01 December 2022	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/015863

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/30(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/16(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 209/52(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i
FI: C07D487/04 137; C07D209/52; A61K31/496; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/30; A61P27/02; A61P27/16; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D413/04 CSP

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D487/04; A61K31/496; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/30; A61P27/02; A61P27/16; A61P35/00; A61P43/00; C07D209/52; C07D413/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2021/107023 A1 (大日本住友製薬株式会社) 03.06.2021 (2021-06-03) 特に、特許請求の範囲、実施例	1-8,17-31
A		9-16
Y	CAMILLE G. WERMUTH, Ｐａｒｔ ＩＩＩ 構造活性相関研究の基礎, 第１４章 環構造の変換, 最新 創薬化学 上巻 THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 株式会社テクノミック, 1998, 273-296 特に、第２８４－２８５頁	1-8,17-31
A		9-16

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
09.06.2023	11.07.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
安藤　倫世 4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2017/135306 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 10.08.2017 (2017-08-10)	1-31
A	WO 2007/025069 A2 (MERCK & CO., INC.) 01.03.2007 (2007-03-01)	1-31
P, A	WO 2022/250108 A1 (住友ファーマ株式会社) 01.12.2022 (2022-12-01) 特に、特許請求の範囲、実施例	1-31

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/015863

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2021/107023 A1	03.06.2021	US 2022/0081441 A1 特に、特許請求の範囲、実施例 EP 4067344 A1 KR 10-2022-0106998 A CN 115003655 A	
WO 2017/135306 A1	10.08.2017	US 2019/0031611 A1 US 2020/0115399 A1 US 2017/0226137 A1 US 2019/0263843 A1 US 2022/0081399 A1 EP 3411358 A1 EP 3984994 A1 KR 10-2018-0103985 A CN 108884043 A CN 114181136 A	
WO 2007/025069 A2	01.03.2007	US 2009/0176789 A1 EP 1922071 A1 JP 2009-506061 A	
WO 2022/250108 A1	01.12.2022	（ファミリーなし）	